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

NOTA:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y **su vigencia no ha sido revisada.**

Por este motivo, **se desconoce si sus recomendaciones continúan vigentes**, por lo que deben ser consideradas con precaución y aplicadas teniendo en cuenta **el juicio clínico y las circunstancias individuales de cada paciente.**

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD
RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD
guiasalud.es Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud
Generalitat de Catalunya Departament de Salut

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

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

guiasalud.es Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Esta GPC es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye el juicio clínico del personal sanitario.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Edición: 2015
Edita: MSSSI y AQuAS
Maquetación: Entitat Autònoma del Diari Oficial i de Publicacions
NIPO: 680-14-117-7

"Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad".

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Esta guía debe citarse:
"Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido. Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS); 2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS".

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

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

guiasalud.es
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Índice

Presentación 9

Autoría y Colaboraciones 11

Grupo de trabajo de la GPC sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido 11

Coordinación 12

Colaboración 12

Colaboración experta 12

Revisión externa 13

Sociedades colaboradoras 14

Preguntas para responder 15

Niveles de evidencia y grados de recomendación GRADE 17

Recomendaciones de la GPC 19

1. **Introducción** 23

Criterios para considerar EHI en el RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas 23

Impacto de la encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal 23

Magnitud del problema 24

La gravedad clínica de la EHI 24

Pruebas pronósticas 25

Tratamiento de la EHI 27

Retos asistenciales relacionados con la hipotermia terapéutica 27

Guías de consenso y guías de práctica clínica para la EHI 28

Justificación de la necesidad en la práctica clínica actual de elaborar esta GPC 28

2. **Alcance y objetivos** 31

Alcance 31

Principales usuarios 32

Objetivos 32

Objetivo general 32

Objetivos específicos 32

3. **Metodología** 33

4. **Factores de riesgo / comorbilidad** 35

5. **Tratamiento** 55

6. **Estudios pronósticos** 103

7. **Seguimiento** 135

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

8. **Estrategias diagnósticas y terapéuticas** 137

9. **Difusión e implementación** 141
   9.1. Estrategias para difundir e implementar la GPC 141
   9.2. Indicadores y plan de implementación 141
   9.3. Claves para facilitar la implementación de la GPC 142

10. **Líneas de investigación futura** 145
   Factores de riesgo / comorbilidad 145
   Tratamiento 145
   Estudios pronósticos 147

Anexos 149
   Anexo 1. Guía para madres y padres 151
   Anexo 2. Estrategia de búsqueda 203
   Anexo 3. Glosario 223
   Anexo 4. Abreviaturas 229
   Anexo 5. Declaración de intereses 231
   Anexo 6. Aspectos importantes en el seguimiento de niños con EHI 233
   Anexo 7. Otros 247

Bibliografía 255

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Presentación

Documentar la variabilidad en la práctica clínica, analizar sus causas y adoptar estrategias orientadas a eliminarla han demostrado ser iniciativas que fomentan la toma de decisiones efectivas y seguras por parte de los profesionales sanitarios, centradas en las personas y compartidas por ellas. Entre dichas estrategias destaca la elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC), «conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes».

Entre las prioridades del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, se encuentra continuar impulsando la elaboración y uso de informes de evaluación de tecnologías sanitarias y de GPC, consolidando la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud y el Proyecto GuíaSalud.

La encefalopatía neonatal debida a una agresión hipóxico-isquémica perinatal supone un problema sociosanitario relevante, porque además de afectar a un número considerable de recién nacidos (aproximadamente 1 de cada 1.000) conlleva consecuencias graves y permanentes de por vida, con un enorme impacto en la capacidad funcional y en la calidad de vida de estos niños y niñas, además de suponer un elevado coste socioeconómico para las familias y la sociedad.

En la última década han tenido lugar importantes avances, no sólo en la aproximación diagnóstica y pronóstica, sino también en el manejo terapéutico de esta entidad. A pesar de la evidencia científica, se constata una gran variabilidad en las estrategias diagnósticas y pronósticas y también en el abordaje terapéutico, aunque en menor medida, dado que en el momento actual no existen alternativas a la utilización de la hipotermia terapéutica, intervención eficaz y segura, que permite prevenir o aminorar el daño cerebral asociado a la encefalopatía hipóxico-isquémica.

Esta guía es el resultado del trabajo de un amplio grupo de profesionales, vinculados directamente a la asistencia del neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica, y pretende establecer recomendaciones fundamentadas en la mejor evidencia científica, para mejorar la atención sanitaria que se presta a estos neonatos y a sus familias durante la fase aguda. Para establecer las recomendaciones, se ha dedicado un considerable esfuerzo no sólo a la revisión sistemática y síntesis de los conocimientos disponibles, sino también a la realización de metanálisis propios para responder a muchas de las preguntas. En el proceso de revisión, la guía ha contado con la colaboración de expertos de sociedades científicas vinculadas directamente con la atención de estos niños desde distintos ámbitos y disciplinas.

Por otra parte, cabe destacar que esta publicación incorpora una guía para padres, familiares y cuidadores, establecida a partir de una investigación cualitativa sobre sus propias experiencias y necesidades, y expresada con su propia voz.

En la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, nos satisface presentar esta guía y esperamos que permita encontrar respuestas a muchas de las preguntas que plantea la atención del neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica, que facilite la toma de decisiones seguras y eficientes y que mejore la calidad de la asistencia sanitaria prestada a estos pacientes y a sus familias.

José Javier Castrodeza Sanz
Director General de Salud Pública, Calidad e Innovación

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta GPC. La práctica clínica y la evidencia no han sido revisadas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Autoría y Colaboraciones

Grupo de trabajo de la GPC sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido

Thais Agut Quijano. Médico especialista en pediatría, neonatólogo. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Ana Alarcón Allen. Médico especialista en pediatría, neonatólogo. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Gemma Arca Díaz. Médico especialista en pediatría, neonatólogo. Hospital Clínic Maternitat Barcelona.

Juan Arnáez Solís. Médico especialista en pediatría, neonatólogo. Hospital Universitario de Burgos.

Albert Balaguer Santamaría. Médico especialista en pediatría, neonatólogo. Hospital General de Catalunya. Universidad Internacional de Catalunya. Barcelona.

Dorotea Blanco Bravo. Médico especialista en pediatría, neonatólogo. Hospital Gregorio Marañón Madrid.

Mireia Espallargues Carreras*. Médico especialista en medicina preventiva y salud pública. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQUAS). Barcelona.

Maria Dolors Estrada Sabadell*. Médico especialista en medicina preventiva y salud pública. AQUAS. Barcelona.

Alfredo García-Alix Pérez. Médico especialista en pediatría, neonatólogo. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Javier González de Dios. Médico especialista en pediatría, neonatólogo. Hospital General Universitario de Alicante.

Nuria Herranz Rubia. Enfermera. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Ana Martín Ancel. Médico especialista en pediatría, neonatólogo. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Miriam Martínez-Biarge. Médico especialista en pediatría, neonatólogo. Hammersmith Hospital. Londres.

Carlos Ochoa Sangrador. Médico especialista en pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora.

Ruth del Río Florentino. Médico especialista en pediatría, neonatólogo. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Verónica Violant Holz. Psicóloga clínica. Facultad de Pedagogía. Universidad de Barcelona.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Coordinación

Coordinador clínico

Alfredo García-Alix Pérez. Médico especialista en pediatría, neonatólogo. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Coordinación clínica-metodológica

Ruth del Río Florentino. Médico especialista en pediatría, neonatólogo. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Coordinación metodológica

Albert Balaguer Santamaría. Médico especialista en pediatría, neonatólogo. Hospital General de Catalunya. Universidad Internacional de Catalunya. Barcelona.

Mireia Espallargues Carreras*. Médico especialista en medicina preventiva y salud pública. AQUAS. Barcelona.

Maria Dolors Estrada Sabadell*. Médico especialista en medicina preventiva y salud pública. AQUAS. Barcelona.

Javier González de Dios. Médico especialista en pediatría, neonatólogo. Hospital General Universitario de Alicante.

Carlos Ochoa Sangrador. Médico especialista en pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora.

Coordinación guía para madres y padres

Verónica Violant Holz. Psicóloga clínica. Facultad de Pedagogía. Universidad de Barcelona.

Nuria Herranz Rubia. Enfermera neonatología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Colaboración

Ana María Merino Márquez. Documentalista. Fundació Sant Joan de Déu. Barcelona.

Silvia Semaan Lluria. Documentalista. Fundació Sant Joan de Déu. Barcelona.

Colaboración experta

Ariadna Alberola Pérez. Médico especialista en pediatría, neonatólogo. Hospital la Fe. Valencia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

* CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Héctor Boix Alonso. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Vall d´Hebrón. Barcelona.

Marta Camprubí Camprubí. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Sonia Caserío Carbonero. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital del Río Hortega. Valladolid.

Yolanda Castilla Fernández. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Vall d´Hebron. Barcelona.

Gemma Ginovart Galiana. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital de Sant Pau. Barcelona.

Simón Lubián López. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Virgen del Mar. Cádiz.

José Antonio Martínez Orgado. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Puerta de Hierro. Madrid.

Violeta Tenorio Romojaro. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Clinic Maternitat. Barcelona.

Eva Valverde Núñez. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital la Paz. Madrid.

Revisión externa

Olga Artiñano Cuesta. Enfermera de neonatología, en representación
de la Sociedad Española de Enfermería Neonatal (SEEN).

María José Borau. Médico especialista en pediatría, neonatólogo,
en representación de HipoCat.

Sergi Cabré Gili. Médico especialista en obstetricia y ginecología,
en representación de Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO) .

Fermín García Muñoz. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital Las Palmas. Canarias.

María Isabel Fernández Jurado. Médico especialista en anestesiología y reanimación,
representación de la Sección Pediátrica de la Sociedad Española Anestesiología,
Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR).

Pau Ferrer Salvans. Secretario del CEIC de la Fundación Hospital
Sant Joan de Déu. Magister Universitario en Bioética.

Josep Figueras Aloy. Médico especialista en pediatría, neonatólogo,
en representación de la Sociedad Española de Neonatología (SENeo).

Antonio Losada Martínez. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital de Valme. Sevilla .

Mª Teresa Moral Pumarega. Médico especialista en pediatría, neonatólogo.
Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada.

José Quero Jiménez. Médico especialista en pediatría, neonatólogo. Hospital la Paz. Madrid.

Mª Luz Ruiz-Falcó Rojas. Médico especialista en pediatría, neurología, en representación de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP).

Enrique Salguero García. Médico especialista en pediatría, neonatólogo. Hospital Regional de Málaga.

Josefa Inés Santamaría Castañer. Matrona, en representación de la Federación de Asociaciones de matronas de España (FAME).

Javier Soriano Faura. Médico especialista en pediatría, en representación de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap).

Sagrario Martín de María. Matrona, en representación de la Federación de Asociaciones de matronas de España (FAME).

Máximo Vento Torres. Médico especialista en pediatría, neonatólogo. Hospital la Fe. Valencia.

Sociedades colaboradoras

Miembros de estas sociedades o asociaciones han participado en la revisión externa de la GPC:

Asociación Española de Pediatría (AEP).

Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap).

Federación de Asociaciones de Matronas de España (FAME).

Grupo de Hipotermia de Cataluña (HIPOCAT).

Grupo de Hipotermia de la Sociedad Española de Neonatología (HipoSEN).

Sociedad Española Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR).

Sociedad Española de Enfermería Neonatal (SEEN) .

Sociedad Española de Neonatología (SENeo).

Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP).

Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica: su vigencia no ha sido revisada.

Declaración de intereses:
Todos los miembros del grupo de trabajo, así como las personas que han participado en la colaboración experta y en la revisión externa, han realizado la declaración de intereses que se presenta en el anexo 5.

Preguntas para responder

FACTORES DE RIESGO / COMORBILIDAD

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 morbimortalidad neurológica?
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?
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 morbimortalidad neurológica?

TRATAMIENTO

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?
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?
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?
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?
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 morbimortalidad neurológica?
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?
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?
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?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

ESTUDIOS PRONÓSTICOS

12. En pacientes con EHI tratados y no tratados con hipotermia, ¿cuál es el valor pronóstico del electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa)?
13. En pacientes con EHI tratados y no tratados con hipotermia, ¿cuál es el valor pronóstico de la resonancia magnética cerebral?
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?

SEGUIMIENTO

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?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Niveles de evidencia y grados de recomendación GRADE

Clasificación de la calidad de la evidencia en el sistema GRADE

Calidad de la evidencia científica	Diseño del estudio	Disminuir la calidad si	Aumentar la calidad si
Alta	ECA	Limitación en el diseño: Importante **(–1)** Muy importante **(–2)** Inconsistencia **(–1)** Evidencia directa: Alguna **(–1)** incertidumbre Gran **(–2)** incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa Datos imprecisos **(–1)** Sesgo de notificación: Alta probabilidad de **(–1)**	Asociación: evidencia científica de una fuerte asociación (RR>2 o <0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión) **(+1)** Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR>5 o <0,2 basado en estudios sin posibilidad de sesgos) **(+2)** Gradiente dosis respuesta **(+1)** Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado **(+1)**
Moderada			
Baja	Estudios observacionales		
Muy baja	Otros tipos de diseño		

ECA: ensayo clínico aleatorizado

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Implicaciones de los grados de recomendación en el sistema GRADE

Implicaciones de una recomendación fuerte		
Pacientes	**Clínicos**	**Gestores / Planificadores**
La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.
Implicaciones de una recomendación débil		
Pacientes	**Clínicos**	**Gestores / Planificadores**
La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellos no.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias.	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

Asimismo, se han formulado **«pautas de buena práctica clínica»** (✓) basándose en la experiencia clínica del equipo coordinador ante aspectos prácticos importantes sobre los que se ha querido enfatizar y para los cuales no existe evidencia científica que los soporte.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones de la GPC

Factores de riesgo / comorbilidad

Débil	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas que precisan ventilación por apnea y bradicardia al nacimiento, se sugiere no comenzar administrando O_2 100%.
✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas que precisan ventilación por apnea y bradicardia al nacimiento, se sugiere comenzar la reanimación con aire ambiente o concentraciones intermedias de oxígeno e ir modificando la concentración de O_2 según la respuesta clínica y la saturación del paciente.
Débil	Dado que la puntuación de Apgar 0 a los 10 minutos no se relaciona siempre con muerte o discapacidad neurológica moderada/grave, se sugiere no utilizar este dato de forma aislada para tomar la decisión de limitar el esfuerzo terapéutico interrumpiendo las medidas de reanimación a los 10 minutos de vida.
✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas que presentan una puntuación de Apgar de 0 a los 10 minutos de vida, se sugiere considerar una demora en la decisión sobre la limitación del esfuerzo terapéutico. Diferir esta decisión desde los 10 minutos de vida (Apgar 10) a hacerlo en las primeras horas de vida (72 horas) podría permitir disponer de los resultados de pruebas diagnósticas con mayor valor pronóstico y conocer las preferencias de los padres.
Fuerte	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI se recomienda evitar la hipertermia en las primeras 72 horas de vida.
Fuerte	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI se recomienda evitar la hipocarbia grave (pCO_2 <20mmHg) en las primeras 24 horas de vida.
✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI se sugiere evitar la hipercarbia en las primeras 24 horas de vida.
Fuerte	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI se recomienda evitar la hipoglucemia en las primeras 72 horas de vida.
✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI se sugiere evitar la hiperglucemia en las primeras 72 horas de vida.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tratamiento

Fuerte	Se recomienda el empleo de la hipotermia en RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal tanto moderada como grave para reducir el riesgo de muerte o discapacidad grave en el neurodesarrollo a los 18-24 meses de edad.
Débil	Se recomienda el empleo de la hipotermia en RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal tanto moderada como grave para reducir el riesgo de muerte o discapacidad grave en el neurodesarrollo a los 6-8 años.
✓	Se recomienda que los niños con EHI moderada o grave sean atendidos en hospitales con unidades de cuidados intensivos neonatales o pediátricos de nivel III con disponibilidad de hipotermia controlada y con capacidad de responder a la complejidad asistencial de estos pacientes, así como disponibilidad de las pruebas diagnóstico-pronósticas contrastadas para establecer la gravedad del daño cerebral.
Fuerte	Se recomienda el empleo de la hipotermia en RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal tanto moderada como grave para reducir el riesgo de muerte o discapacidad grave en el neurodesarrollo a los 18-24 meses de edad.
Fuerte	En RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, se recomienda la aplicación durante las primeras 6 horas de vida de sistemas de gradación clínica basados en la escala de Sarnat para clasificar la gravedad de la encefalopatía y la identificación de los candidatos con hipotermia terapéutica (pacientes con encefalopatía moderada o grave).
Fuerte	En RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, tratados o no con hipotermia, se recomienda la utilización de la gradación clínica de la encefalopatía a las 72 horas como herramienta predictiva del riesgo de muerte o discapacidad grave.
✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI moderada o grave se sugiere no usar alopurinol en las primeras 6 horas de vida, para reducir la muerte o la discapacidad a corto o medio plazo.
Débil	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI moderada o grave, se sugiere no usar fenobarbital en las primeras 6 horas de vida, para reducir la muerte o la discapacidad a corto o medio plazo.
✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal moderada o grave se sugiere en el momento actual no usar ningún tratamiento farmacológico de forma coadyuvante con el tratamiento con hipotermia, para reducir la muerte o la discapacidad.
Débil	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI no tratados con hipotermia terapéutica ante la presencia de crisis eléctricas se sugiere administrar fármacos anticonvulsivantes.
✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI significativa tratados con hipotermia terapéutica, se sugiere administrar fármacos anticonvulsivantes si existen crisis eléctricas mantenidas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

✓	Se sugiere la sedación rutinaria con derivados opioides, tipo morfina o fentanilo, en los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI tratados con hipotermia, para disminuir el estrés y el malestar asociado al enfriamiento corporal, así cómo posiblemente aumentar el efecto neuroprotector de la hipotermia.

Estudios pronósticos

Débil	Se sugiere el empleo del EEGa como herramienta pronóstica en el RN con EHI en las primeras 6 horas de vida. La OR diagnóstica es de 30,69 (IC 95% 10,09 a 93,31) para muerte/discapacidad en pacientes no tratados con hipotermia y de 12,74 (IC 95% 3,24 a 50,16) en niños tratados con hipotermia.
Fuerte	Se recomienda el empleo del EEGa como herramienta pronóstica de muerte o discapacidad grave en el RN con EHI a partir de las 6 horas de vida. Este valor pronóstico en horas de vida está retrasado en RN tratados con hipotermia frente a los no tratados con esta terapia: el máximo valor se obtuvo a las 24 horas en niños no tratados con hipotermia (probabilidad post-prueba para muerte/discapacidad de 97,5%, IC 95% 93,3 a 99,1%) y a las 48 horas en niños tratados con hipotermia (probabilidades post-prueba de 96,9%, IC 95% 81,7 a 99,6%).
Fuerte	Se recomienda realizar el estudio de RM cerebral durante el primer mes de vida como herramienta pronóstica en RN con EHI moderada o grave, tratados o no con hipotermia terapéutica (OR diagnóstica de 29,5; IC 95% 12,12 a 72,25 y OR diagnóstica de 29,80; IC 95% 17,09 a 51,95%, respectivamente).
Fuerte	En el RN con EHI tratado o no con hipotermia terapéutica se recomienda realizar una RM cerebral entre los 8-30 días para establecer el pronóstico de muerte o discapacidad grave.
Débil	En aquellos pacientes en los que se planteen dudas pronósticas o sean necesarias pruebas para orientar decisiones médicas, como la adecuación del esfuerzo terapéutico, se sugiere realizar una RM cerebral precoz en la primera semana de vida. La OR diagnóstica es de 31,05 (IC 95% 10,69 a 90,84) para muerte/discapacidad en pacientes no tratados con hipotermia y 48,34 (IC 95%, 1,85 a 1246,90) en niños tratados con hipotermia.
Fuerte	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas 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 tomar decisiones de limitación del esfuerzo terapéutico.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Seguimiento

✓	La planificación y la duración del seguimiento en el RN con EHI perinatal debería hacerse de forma individualizada, atendiendo tanto a factores de riesgo biológico (gravedad de la encefalopatía, tipo de lesión cerebral) como a factores familiares y sociales.
✓	Los niños con EHI moderada o grave deben ser atendidos en un centro hospitalario con acceso al tratamiento con hipotermia y a las diferentes pruebas pronósticas señaladas en esta GPC.
✓	La programación de las evaluaciones debería hacerse teniendo en cuenta la edad de aparición de cada una de las complicaciones y el riesgo específico que tiene cada niño de presentarlas.
✓	Dada la diversidad y complejidad de los problemas que se presentan tras el alta hospitalaria, la atención a estos niños precisa un abordaje multidisciplinar.
✓	Los niños con elevado riesgo de fallecimiento tras el alta hospitalari, así como sus familias, precisan una atención especial dirigida a anticipar las complicaciones que conducen al fallecimiento, optimizar los cuidados al final de la vida y atender las necesidades familiares en relación al duelo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1. Introducción

El término asfixia perinatal se refiere a la interrupción del intercambio gaseoso que tiene lugar específicamente alrededor del nacimiento, que se manifiesta en el feto o en el recién nacido (RN) como hipoxemia, hipercapnia y acidosis láctica por hipoperfusión tisular.[1-4] Los mecanismos patogénicos subyacentes son la hipoxemia (disminución de la cantidad de oxígeno en la sangwre) y la isquemia (disminución de la perfusión de sangre). El conjunto de datos obtenidos en modelos experimentales sugieren una mayor relevancia de la isquemia frente a la hipoxia cerebral en la génesis de los efectos deletéreos sobre el sistema nervioso central (SNC).

La academia Americana de Pediatría, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, y el Grupo de Trabajo Internacional para la Parálisis Cerebral han recomendado no utilizar el término de asfixia al nacimiento, excepto que exista una clara evidencia de relación causal del estado del recién nacido con los eventos intraparto.[1] Cuando el episodio de hipoxia-isquemia asociado a la asfixia es suficientemente grave para dañar el cerebro del RN, éste presenta obligatoriamente en las primeras horas de vida una encefalopatía neonatal, que, por la naturaleza y el momento de su origen, denominamos encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) perinatal. El término "encefalopatía" denota una disfunción neurológica aguda de gravedad variable que se caracteriza por dificultad para despertar o mantener la vigilia, dificultad para iniciar o mantener la respiración (depresión respiratoria), alteración del tono muscular y de las respuestas motoras, de la reactividad y los reflejos, de la capacidad de alimentación y, con frecuencia, convulsiones.[3]

Criterios para considerar EHI en el RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas

La asfixia perinatal no es la única causa de encefalopatía neonatal. Un prerequisito importante para atribuir la encefalopatía neonatal a un evento hipóxico-isquémico perinatal es la existencia de una acidosis metabólica perinatal (pH menor o igual a 7 o un déficit de bases de al menos 12 mmol/L en cuero cabelludo fetal, cordón umbilical o en sangre durante la primera hora de vida). Otros criterios adicionales que, tomados en conjunto, sugieren un origen intraparto, pero que no son específicos de una agresión hipóxico-isquémica, son la presencia de bajas puntuaciones en el test de Apgar (<5) durante más de 5 minutos, la disfunción multiorgánica durante los primeros días de vida, así como lesiones cerebrales agudas en estudios de resonancia magnética (RM). Además, es preciso excluir otras etiologías como son: infecciones antenatales (por ej. listeria), traumatismo obstétrico, trastornos de la coagulación, enfermedades metabólicas y causas genéticas.[1, 4]

Impacto de la encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal

La EHI perinatal moderada o grave en el RN mayor o igual a 35 semanas de gestación constituye una importante causa de morbi-mortalidad en el periodo neonatal y de discapacidad permanente en el niño. Los neonatos con EHI moderada presentan un riesgo de muerte del 10% y, entre los supervivientes, un 30-40% presentarán discapacidad permanente de gravedad variable, mientras que los RN con EHI grave tienen un riesgo de muerte del 60% y prácticamente la gran mayoría de los que sobreviven tendrán discapacidad

han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

permanente. Se calcula que la EHI es responsable del 20% del total de niños con parálisis cerebral (PC).[5] En Dinamarca, se ha estimado que cada niño con secuelas neurológicas complejas, como las que acontecen tras la agresión hipóxico-isquémica, cuesta al Estado sobre un millón de dólares (800.000 euros) en cuidados de salud, apoyo social y pérdida de productividad a lo largo de la vida. El coste real debe ser muy superior, por cuanto el coste del cuidado intensivo del periodo neonatal y el impacto sobre ayudas escolares, trastornos de conducta y psiquiátricos del niño, así como el impacto del fracaso escolar, no se han computado.

La asfixia al nacimiento y su consecuencia, la encefalopatía neonatal, tiene uno de los índices AVAD (años de vida ajustados por discapacidad) y AVAC (años de vida ajustados por calidad) más altos de todas las enfermedades, ya que un recién nacido tiene toda su vida por delante.

En resumen, las importantes implicaciones médicas, familiares, sociales y legales que asocia esta devastadora entidad condicionan que la EHI constituya un problema sociosanitario relevante.

Magnitud del problema

La incidencia de la EHI se distribuye de forma desigual a través del mundo, aconteciendo principalmente en países con pobres recursos o rentas bajas. La organización mundial de la salud (OMS) estima que un 25% de los neonatos y un 8% de todas las muertes por debajo de los 5 años en países con pocos recursos presentan asfixia alrededor del nacimiento. En el año 2010, se estimó que 1,15 millones de recién nacidos en el mundo presentaron EHI perinatal; un 96% nacieron en países con renta per cápita baja o moderada. Del total de bebés, 287.000 fallecieron, y de los supervivientes 413.000 presentaron alteración del neurodesarrollo: 233.000 (163.000-342.000) sobrevivieron con discapacidad moderada o grave y 181.000 (82.000-319.000) con discapacidad leve. La frecuencia de la EHI ha disminuido durante los últimos 30 años del siglo XX en los países desarrollados. Las tasas de incidencia (utilizando definiciones similares) entre 1975 y 1990 oscilaban entre 7,7 y 4,4 ‰ RN vivos, mientras que las referidas al final de la década de los 90 y comienzos del siglo XXI fueron siempre inferiores al 1,5 ‰.[6-13] La incidencia apreciada en los primeros 10 años del siglo XXI en un hospital universitario de Madrid fue aproximadamente de 1 ‰ RN vivos.[14] Aunque el denominador no debería ser el total de RN vivos, sino el total de RN a término o casi a término, la mayoría de nacidos vivos lo hacen a la edad de término y por tanto la tasa real no debe diferir significativamente de la señalada.

Las formas moderadas o graves, que son las que conllevan riesgo de daño cerebral y discapacidad permanente, acontecen en nuestro entorno entre el 0,5-1,0 ‰ RN vivos,[14, 15] ua incidencia similar a la de otros países europeos. Teniendo en cuenta los datos del Instituto Nacional de Estadística, con 471.999 RN vivos en 2011, se calcula que en España cada año aproximadamente entre 235 y 471 RN presentarán una EHI moderada o grave.

La gravedad clínica de la EHI

Todos los neonatos con antecedentes de asfixia perinatal deberían tener un detallado examen neurológico para evaluar la existencia de disfunción neurológica y graduar su gravedad. Aunque los signos que definen la gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica

Fue transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

muestran un espectro continuo de alteración, existen una serie de esquemas de graduación, más cualitativos que cuantitativos, que clasifican la profundidad de la encefalopatía en distintos estadios de gravedad. La clasificación más utilizada es la clasificación de Sarnat.[16] Otras graduaciones semicuantitativas de la gravedad de la EHI son las clasificaciones de: Amiel-Tison,[17] García-Alix et al,[18] Miller et al,[19] y la de Thompson et al.[20] En general, las clasificaciones de Sarnat, Amiel-Tison, García-Alix y Thompson valoran la gravedad principalmente sobre la base del nivel de conciencia, la alteración del tono muscular y los reflejos, y la existencia de convulsiones clínicas. Así, estas tres clasificaciones se fundamentan en la premisa de que cuanto mayor es la alteración en el nivel de conciencia, más grave es el cuadro clínico.

El grado de encefalopatía clínica en el periodo neonatal ha sido la principal aproximación utilizada para predecir la evolución de los niños con EHI. Estudios en los años 70 y 80 del siglo pasado mostraron de forma consistente que la inmensa mayoría de los niños con EHI leve tenían un riesgo muy bajo de presentar alteraciones graves del neurodesarrollo; mientras que los niños con EHI grave casi invariablemente fallecían en el periodo neonatal o tras el alta, o presentaban alteraciones significativas como parálisis cerebral grave, déficit cognitivo y epilepsia. El pronóstico de los niños con EHI moderada ha sido siempre mucho más variable y difícil de predecir.[21]

Esta aproximación al pronóstico neuroevolutivo tiene algunas limitaciones: en primer lugar, la graduación de la gravedad clínica de la EHI no siempre es fácil, especialmente si el RN está recibiendo o ha recibido medicación antiepiléptica o sedoanalgesia. Además, las clasificaciones de gravedad de la encefalopatía utilizadas en los diferentes estudios no son uniformes, lo que da lugar a solapamientos entre las categorías de leve-moderada, e incluso entre las categorías de moderada y grave; en segundo lugar, deja a los niños con EHI moderada con un pronóstico demasiado incierto; y en tercer lugar, estudios a largo plazo muestran que los RN con EHI leve, tradicionalmente considerados «sin riesgo» y por tanto muchas veces no incluidos en programas de seguimiento, tienen una tasa de alteraciones en el desarrollo más alta de lo que se había considerado hasta ahora. Estas alteraciones incluyen problemas motores finos en ausencia de parálisis cerebral, trastornos neuropsicológicos y de memoria, problemas del comportamiento (especialmente problemas de atención y de integración social), así como necesidades educativas especiales.[22, 23]

Todos estos datos acerca del valor predictor de la gravedad de la EHI proceden fundamentalmente de la etapa previa al tratamiento con hipotermia, cuando la gravedad era establecida de acuerdo a su máxima expresión en los primeros días de vida. Mientras que en el presente, la era de la hipotermia terapéutica, la gravedad de la EHI se establece en las primeras 6 horas de vida.

Pruebas pronósticas

En los últimos 30 años se han incorporado diversas evaluaciones complementarias que permiten descartar otras wcondiciones, demostrar la evolución del daño y, más importante aún, que tienen un valor pronóstico. 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. Entre las pruebas habitualmente utilizadas en la práctica clínica destacan las siguientes:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

EEG de amplitud integrada (EEGa) o EEG

La actividad electrocortical debería ser monitorizada en todos los niños con EHI. Esta actividad es mayoritariamente monitorizada con el EEGa, cuyos hallazgos observados deben ser documentados en la historia del paciente y clasificados según los trazados de base, los ciclos vigilia-sueño y la actividad paroxística ictal.[24] El EEGa, además de ayudar en las primeras horas de vida a decidir si tratar al niño con hipotermia terapéutica, parece ser en el presente una de las mejores evaluaciones pronósticas durante las primeras 48 horas de vida.[25]

El EEG estándar debería ser realizado en cualquier momento, si se observan convulsiones clínicas o eléctricas durante el periodo de hipotermia-recalentamiento, y antes del alta, si se apreciaron alteraciones.

Ultrasonografía cerebral

Esta evaluación debería ser realizada al ingreso en la UCIN. Permite excluir anomalías del desarrollo cerebral o poner en evidencia daño prenatal o bien detector anomalías que señalan un origen diferente de la encefalopatía neonatal: hipoplasia del cuerpo calloso sugiere hiperglicinemia no-cetótica o marcados quistes germinolíticos sugieren trastorno mitocondrial, peroxisomal o infecciones congénitas.

La ultrasonografía-doppler seriada pone de manifiesto la evolución del daño y la evaluación Doppler mediante la determinación del índice de pulsatibilidad (valores normales: 0,65-0,85) aporta información pronóstica útil en la etapa previa al tratamiento con hipotermia. Valores por debajo de 0,55 se aprecian en neonatos con EHI grave generalmente entre el día 2 y 4 después del nacimiento,[26] mientras que valores anormales en las primeras 6 horas de vida sugieren una agresión hipóxico-isquémica que ha acontecido 1-2 días antes del parto.[27] Cuando se detectan lesiones, la ultrasonografía-doppler se realiza al alta y más allá de la primera semana, ya que permite mostrar su evolución.

Resonancia Magnética (RM)

La RM pone de manifiesto las lesiones estructurales que resultan de la agresión hipóxico-isquémica. Estas lesiones muestran una topografía característica, que presenta una estrecha similitud con la apreciada en modelos animales inmaduros de agresión hipóxico-isquémica. Además, las lesiones pueden ser graduadas y esta graduación se correlaciona bien con la evolución ulterior.[28, 29] La RM es habitualmente realizada al final de la primera o durante la segunda semana de vida, e incluye las secuencias potenciadas en T1 y T2, imágenes potenciadas en difusión y la espectroscopia de resonancia magnética (RMS). En ocasiones, particularmente cuando se considera la limitación de esfuerzo terapéutico, se realiza la RM en las primeras 96 horas.

Biomarcadores de daño cerebral

La evaluación clínica y el EEGa pueden ser afectados por la medicación y las intervenciones terapéuticas, tales como la medicación antiepiléptica, sedantes y paralizantes musculares. De aquí que determinados biomarcadores de daño, generalmente proteínas más o menos específicas del sistema nervioso, se hayan examinado y utilizado como una estrategia adicional para evaluar la gravedad del daño y dar información sobre el pronóstico. Los principales biomarcadores de daño utilizados en sangre o LCR han sido la enolasa neuronal específica (ENE), la proteína S100B (S100B), la proteína fibrilar acídica de la glía (PFAG), y en orina la S100B y el cociente lactato-creatinina. La determinación en sangre, LCR u orina de estos

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

biomarcadores es utilizada en algunos grupos, pero su capacidad predictiva puede diferir según el fluido biológico.[18, 30]

Tratamiento de la EHI

Durante todo el siglo XX., la EHI ha estado huérfana de intervenciones terapéuticas específicas dirigidas a prevenir o aminorar el daño cerebral asociado a esta entidad. Afortunadamente este panorama ha cambiado en la primera década del siglo XXI, al mostrar varios ensayos clínicos que la reducción de la temperatura cerebral de 3-4º C, mediante un enfriamiento corporal total o selectivo de la cabeza, disminuye la mortalidad y la discapacidad mayor en los supervivientes.[31-38] Diversos metanálisis (MA) han puesto de manifiesto que el número de neonatos con EHI que precisan ser tratados para prevenir un caso de muerte o discapacidad (NNT) está en un rango de 6 a 9 pacientes.[39-42] Esta evidencia ha llevado a que la hipotermia terapéutica sea hoy considerada como una intervención terapéutica estándar para esta enfermedad. Esta intervención terapéutica ha sido uniforme en todos los ensayos clínicos aleatorizados (ECA); enfriamiento iniciado antes de las 6 horas de vida y, una vez alcanzada la temperatura diana de 33-34ºC, esta hipotermia moderada es mantenida durante 72 horas, tras lo cual se realiza un recalentamiento lento (≤0,5ºC por hora).

Retos asistenciales relacionados con la hipotermia terapéutica

La máxima eficacia terapéutica de la hipotermia terapéutica parece obtenerse cuanto antes se inicie la hipotermia terapéutica tras el nacimiento, y siempre dentro de las primeras 6 horas de vida. Este estrecho marco temporal de oportunidad terapéutica, *unas pocas horas de oro*, condiciona la necesidad de establecer una rápida y bien ordenada actuación operativa, en la que se deben establecer de forma precisa las acciones a realizar en cada una de las etapas asistenciales; desde el paritorio al cuidado intensivo y, dentro de éste, las acciones tanto durante la fase de hipotermia como en la etapa posterior.

Los RN con EHI perinatal moderada o grave precisan ser atendidos en centros hospitalarios con unidades de cuidados intensivos neonatales o pediátricos de nivel III, con disponibilidad de aplicar hipotermia controlada y capacidad, para responder a las complejas necesidades asistenciales de estos niños y sus familias.[43]

En los casos de neonatos que desarrollan EHI nacidos en hospitales sin unidades de cuidados intensivos neonatales o sin programas de hipotermia o de manejo integral de la patología hipóxico-isquémica, es necesario el traslado urgente del paciente con sospecha de EHI a los centros terciarios de referencia. Sin embargo, es preciso evaluar las condiciones y cómo aplicar hipotermia en centros sin programa específico, cómo aplicar la misma durante el transporte (equipos de monitorización y de enfriamiento que puedan ser utilizados en una ambulancia) y qué complicaciones pueden acontecer durante el traslado, en orden a establecer recomendaciones dirigidas a ofrecer y asegurar la atención adecuada que necesitan estos recién nacidos durante el transporte.[44, 45]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está vigente, no ha sido revisada.

Guías de consenso y guías de práctica clínica para la EHI

La hipotermia terapéutica en los RN con EHI perinatal moderada o grave se ha generalizado en los últimos años y es hoy una realidad cotidiana en la mayoría de las unidades neonatales terciarias de Europa, América y Oceanía. En nuestro país,[45] pero también en el Reino Unido,[46] Estados Unidos,[47] Australia[48] y Canadá,[49] se han elaborado guías de directrices establecidas por consenso sobre el manejo del recién nacido con EHI. Estas guías con recomendaciones de carácter práctico están dirigidas fundamentalmente a la incorporación de la hipotermia en las unidades terciarias de neonatología. Sin embargo fueron establecidas sin una revisión sistemática de la evidencia científica y, por tanto, no se han redactado haciendo explícita la evidencia disponible, particularmente en los aspectos diagnósticos y terapéuticos.

Hasta la fecha existen dos GPC publicadas sobre EHI perinatal. La primera, realizada en Estados Unidos por médicos y enfermeras, se centra en la hipotermia como intervención terapéutica.[50] La segunda, realizada en México, aborda aspectos muy generales sobre la EHI y es por tanto de limitada utilidad práctica.[51]

Justificación de la necesidad en la práctica clínica actual de elaborar esta GPC

La incorporación de la hipotermia terapéutica al tratamiento de la EHI ha dado lugar a nuevas preguntas y se ha generado concomitantemente una gran cantidad de literatura en los últimos años que hace difícil asimilar de forma crítica el volumen de información disponible en la literatura científica respecto al diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de la EHI. Toda esta información es crítica para la mejora integral de la atención sanitaria a estos RN. La no disponibilidad de GPC u otros documentos actuales en la literatura basados en la evidencia que aborden de una forma global esta entidad hace que sea necesario un esfuerzo de síntesis y evaluación crítica dirigida a establecer recomendaciones basadas en la evidencia que permitan optimizar el tratamiento y hacer más homogéneo el manejo del RN con EHI perinatal.

La justificación de la siguiente GPC puede concretarse en los siguientes puntos:

- Identificación de los factores o condiciones comórbidas que pueden agravar o facilitar el daño cerebral en las primeras horas de vida y durante el tratamiento.
- Conocer si la administración de oxígeno del 21% frente a concentraciones mayores al 21% durante la reanimación del RN con asfixia influye en la morbimortalidad neurológica.
- Dilucidar si la gravedad de la EHI condiciona la eficacia del tratamiento con hipotermia y si su gravedad antes de iniciar el tratamiento con hipotermia terapeútica predice su evolución posterior adversa.
- Revisar de forma sistemática si otros tratamientos farmacológicos (EPO, xenon, topiramato, fenobarbital, alopurinol) solos o en combinación con la hipotermia disminuyen el daño cerebral.
- Conocer si el tratamiento de las crisis eléctricas del recién nacido con EHI en tratamiento con hipotermia influye en la gravedad del daño cerebral posterior.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y urgentemente se solicita revisada.

- Dilucidar si la sedación con derivados opioides en el recién nacido con EHI (con o sin hipotermia) disminuye la gravedad del daño cerebral.
- Examinar si la hipotermia ha modificado el valor del examen clínico para predecir trastornos neuroevolutivos en el RN con EHI moderada o grave.
- Conocer cuál es el valor pronóstico del EEGa, de los biomarcadores de daño en los distintos fluidos biológicos y la RMN para predecir problemas neuroevolutivos en el RN con EHI moderada o grave y si la hipotermia ha modificado el valor de estos estudios.
- Establecer si 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.
- Elaborar material informativo para los padres y familiares de estos niños teniendo en cuenta los sentimientos, necesidades y emociones de los padres y delinear estrategias de soporte familiar específicas durante el proceso asistencial de estos RN.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

2. Alcance y objetivos

Alcance

Población

Recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal.

- Por ***encefalopatía*** durante los primeros días de vida entendemos un síndrome neurológico presente desde el nacimiento y caracterizado por dificultades para iniciar o mantener la respiración, alteraciones en la capacidad para despertar o mantener la vigilia (alerta), en el tono muscular y en la excitabilidad, con o sin convulsiones.
- El origen ***hipóxico-isquémico*** perinatal de la encefalopatía vendrá definido por:
  – La presencia de antecedentes obstétricos de riesgo (evento centinela, estado fetal no tranquilizador o parto distócico) y/o
  – Un estado perinatal alterado definido por Apgar a los 5 o 10 minutos menor de 5 y/o un pH de arteria umbilical o en la primera hora de vida del recién nacido inferior a 7,00 y/o un déficit de bases mayor a 12 mmol/L.

Ámbito asistencial

- Centros hospitalarios tanto secundarios como terciarios de la red pública del Sistema Nacional de Salud o privados en los que nacen y/o se atienden recién nacidos con EHI.
- Equipos sanitarios involucrados en el transporte de RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI moderada o grave.
- Centros de Desarrollo Infantil y Atención Temprana (CDIAP) y centros rehabilitadores.
- Organismos gestores o proveedores de cuidados o atención sanitaria.

Esta GPC no aborda:

- El manejo ni las consecuencias de la agresión hipóxico-isquémica perinatal en el RN ≤35 semanas de gestación.
- La encefalopatía neonatal cuyo origen primario sea una patología hemorrágica, infecciosa, metabólica o tóxica.
- El RN con encefalopatía pero con malformaciones congénitas del sistema nervioso central o anomalías genéticas graves.
- El RN con lesión isquémica focal en el territorio tributario de un vaso concreto (ictus perinatal)
- La encefalopatía neonatal por potencial agresión hipóxico-isquémica *postnatal* en el RN a término, como es el denominado colapso neonatal.
- Aspectos organizativos o modelos de atención requeridos para poner en práctica las recomendaciones.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Principales usuarios

Las recomendaciones contenidas en esta GPC están destinadas a los siguientes colectivos:

- **Profesionales sanitarios**
  - Pediatras neonatólogos**,** enfermeras neonatales y otros profesionales, como intensivistas pediátricos, equipos de transporte sanitario, pediatras generales, neuropediatras, neurofisiólogos, neurorradiólogos y matronas que participan en el proceso asistencial durante la fase aguda y convaleciente de los RN con EHI.
  - Especialistas hospitalarios y no hospitalarios (pediatra generalista, neuropediatra, rehabilitador, nutrición, logopeda, traumatólogo y otros) que participan activamente en el proceso asistencial continuado durante la infancia y la niñez de de estos pacientes tras el alta de neonatología.
  - Gestores clínicos cuyo interés son los diagnósticos primarios y secundarios, los procedimientos y los costes de los procesos asistenciales.
- **Profesionales aliados fundamentales en el manejo interdisciplinar** (asistentes sociales, pedagogos, mediadores culturales).
- **Familias y cuidadores de estos niños, incluyendo asociaciones de padres.**
- **Forenses, abogados y personal judicial,** que por razones profesionales asisten en aspectos legales a las familias de estos niños.

Objetivos

Objetivo general

Elaborar una GPC que proporcione a los profesionales sanitarios y a las familias de estos niños una herramienta, basada en la evidencia científica, que los ayude en la toma de decisiones terapéuticas, diagnósticas, pronósticas y respecto al seguimiento que se abordan en la atención de los neonatos con EHI.

Objetivos específicos

- Establecer recomendaciones con el fin de apoyar en todo el Sistema Nacional de Salud las decisiones de los profesionales sanitarios implicados en la atención a los neonatos con EHI. Éstas afectarán a elementos de la reanimación, condiciones comórbidas en las primeras horas, diagnóstico, tratamiento, pronóstico y seguimiento.
- Evaluación de aspectos de coste-efectividad, éticos, culturales y organizativos que se deben tener en cuenta en las recomendaciones.
- Examinar el impacto sobre las familias y proporcionar información útil a los padres (o familiares/cuidadores) cuyos hijos presentan EHI, con el fin de ofrecerles el apoyo y soporte que necesitan, así como establecer acciones que faciliten su rol parental en esta difícil circunstancia.

Hanransurido hásde 5años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

3. Metodología

La metodología empleada para elaborar la GPC, se recoge en el Manual Metodológico de Elaboración de GPC en el Sistema Nacional de Salud.[52]

Los pasos que se han seguido son:

- Constitución del grupo elaborador de la guía, integrada por profesionales: especialistas en pediatría (neonatólogos), psicología clínica, enfermería y especialistas en metodología (medicina basada en la evidencia, elaboración de GPC, investigación cualitativa y evaluación económica). Para incorporar los valores y preferencias de los padres, familiares y cuidadores de los recién nacidos con EHI perinatal en la formulación de recomendaciones de la GPC y elaborar la información para padres, familiares y cuidadores (Anexo 1) se llevó a cabo un estudio cualitativo.
- Formulación de las preguntas clínicas siguiendo el formato Paciente-Intervención-Comparación-Outcome o resultado.
- Búsqueda bibliográfica en: CMA Infobase, DARE (sólo revisiones sistemáticas), Clearinghouse, Cochrane, Fisterra, Google, Guidelines International Network, Pubmed, CINHAL, Scopus, Tripdatabase, Web of Knowledge Center of Review and Dissemination, E-guidelines, Doc's CISMEf, GuiaSalud, NHR Health Technology Assessment Programme, NHS Evidence, Schottish Intercollegiate Network, UK Health Center, UptoDate, Web Hospital, Web Rafa Bravo, Clinical Trials, Clinical Trials Registrer, Current Controled Trials, NHSEED. Las búsquedas se realizaron desde febrero de 2012 hasta abril de 2012, con alertas que se mantuvieron hasta enero de 2013. El idioma sólo fue un factor excluyente en el momento de conseguir el texto completo de estudios observacionales escritos en chino, japonés y ruso. En una primera fase, se ha realizado una búsqueda preliminar de GPC (utilizadas como fuentes secundarias de evidencia) y revisiones sistemáticas en las bases de datos mencionadas anteriormente. En una segunda fase, se ha realizado una búsqueda ampliada de estudios originales (ECA) en Pubmed, Cochrane y CINHAL. La búsqueda se ha ampliado a estudios observacionales (tercera fase) cuando la pregunta clínica no ha quedado respondida con los documentos identificados en las fases previas. Se realizaron búsquedas de estudios cualitativos (en Pubmed, PsycINFO y CINHAL) y evaluaciones económicas (Pubmed y NHSEED). Se han activado alertas en Pubmed hasta enero de 2013. La estrategia de la búsqueda se presenta en el anexo 2.
- Síntesis y evaluación de la calidad de la evidencia. Las dos GPC sobre EHI perinatal encontradas[50, 51] se evaluaron por dos componentes del grupo elaborador de manera independiente empleando el instrumento AGREE II.[54] Las revisiones sistemáticas fueron evaluadas empleando criterios desglosados del AMSTAR.[55] Para las evaluaciones económicas se emplearon los criterios descritos por López-Bastida y col.[53] 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 (ver Anexo 2 del material metodológico).
- Evaluación final de la calidad de los estudios y resumen de la evidencia para cada pregunta, siguiendo el sistema de Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).[56, 57]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

- La formulación y la graduación de recomendaciones se ha realizado con el sistema GRADE. Las recomendaciones controvertidas o con ausencia de evidencia se han resuelto por consenso en una reunión presencial del grupo elaborador.
- Los colaboradores expertos han revisado las preguntas así como los estudios seleccionados, las tablas de evidencia y las recomendaciones. Los revisores externos han participado en la revisión del primer borrador de la guía. Se ha contactado con distintas sociedades científicas (Sociedad Española de Neonatología, Sociedad Española de Pediatría, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Sociedad Española de Enfermería Neonatal, Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos, Sociedad Española de Anestesiología Pediátrica, Hipo SEN, HipoCat) y con los 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.
- En www.guiasalud.es está disponible el material donde se presenta de forma detallada la información con el proceso metodológico de la GPC.
- Está prevista una actualización de la guía cada tres o cinco años, o en un plazo de tiempo inferior si aparece nueva evidencia que pueda modificar algunas de las recomendaciones ofrecidas en esta guía. Las actualizaciones se realizarán sobre la versión electrónica de la guía, disponible en la URL: http://www.guiasalud.es.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4. Factores de riesgo / comorbilidad

Preguntas para responder:

- ¿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 morbimortalidad neurológica?
- ¿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?
- ¿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 morbimortalidad neurológica?

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.1. ¿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 morbimortalidad neurológica?

4.1.1. Introducción

El oxígeno al 100% (O_2 100%) ha sido el gas tradicionalmente recomendado para la reanimación cardiopulmonar. Sin embargo, existen cada vez más datos experimentales y clínicos que sugieren que el O_2 al 21% (aire ambiente) puede ser tan eficaz como el O_2 100%. Más aún, el O_2 100% puede causar hiperoxia, aumentar la producción de radicales libres de oxígeno e incrementar el daño debido al estrés oxidativo, teniendo incluso efectos adversos en la fisiología respiratoria.

4.1.2. Desenlaces

4.1.2.1. Mortalidad

Se han identificado 5 RS (Davis 2004, Tan 2005, Saugstad 2005, Rabi 2007, Saugstad 2008[58-62]) que evalúan, en RN que requieren reanimación cardiopulmonar al nacimiento, si el uso de aire ambiente frente a O_2 100% determina diferencias en la mortalidad. Se ha seleccionado la revisión de Saugstad 2008[62] por ser de buena calidad y la más actualizada.

Calidad baja

La RS de Saugstad 2008[62] identificó 6 estudios aleatorizados y 4 quasi-aleatorizados, que incluyeron 2133 RN que requirieron ventilación (generalmente por apnea y bradicardia) en el primer minuto de vida (1082 tratados con aire

ambiente; 1051 con O_2 100%). En estos estudios se habían incluido RN de más de 1.000 g, de cualquier edad gestacional, en gran número procedentes de países del tercer mundo. La RS encontró que la mortalidad fue: en el grupo de aire ambiente 5/1082 (1,1%) y en el grupo O_2 100% 15/1051 (3,9%), RR 0,69 (IC 95% 0,54 a 0, 88), NNT 25 (IC 95% 16 a 100).

Los autores decidieron analizar por separado el subgrupo de los estudios aleatorizados realizados en Europa (3 en España y 3 en Rumanía), que incluían solo RN a término y prematuros tardíos (n = 836), y encontraron resultados semejantes a los hallados al analizar el total de los estudios: mortalidad en el grupo de aire ambiente 5/449 (1,1%) y en el grupo O_2 100% 15/387 (3,9%), RR 0,32 (IC 95% 0,12 a 0,84). Los autores de la RS no explicitan a qué es debida la diferencia entre el número de pacientes aleatorizados a cada rama de tratamiento (449 vs 387), que, en gran medida depende de un estudio realizado en España (Vento 2001[63]). En la RS se refiere que en este estudio, que es el que aporta una mayor diferencia en la mortalidad entre los grupos (1 paciente fallecido con aire ambiente frente a 7 pacientes con O_2 100%), 300 RN recibieron aire ambiente y 237 RN O_2 100%. Los autores de la RS refieren que han corregido el hecho de que algunos de los RN del estudio de Vento[63] también habían sido referidos en otro de los estudios incluidos en la RS (Saugstad 1998: incluidos 6 pacientes de Valencia, ninguno de los cuales falleció), pero no explicitan porqué se han considerado en la RS solo 537 de los 830 RN incluidos en el estudio primario de Vento 2001 (aire ambiente 304, O_2 100% 526), cuyos autores refieren no haber aleatorizado ni enmascarado todos los casos.

Por último, los autores de la RS refieren en la discusión que también analizaron el subgrupo de los 3 estudios realizados en Europa que evaluaron RN a término y prematuros tardíos que fueron aleatorizados y enmascarados (se incluye el estudio de Vento 2001) con resultados semejantes (datos no mostrados).

4.1.2.2. Parálisis cerebral

Se han identificado 3 RS (Davis 2004,[58] Tan 2005,[59] Saugstad 2012[65]) que evalúan, en niños que requieren ventilación al nacimiento por apnea y bradicardia, si el uso de aire ambiente frente a O_2 100% determina diferencias en la morbilidad neurológica a largo plazo. Se ha seleccionado la RS de Saugstad 2012[65] por ser de buena calidad y la más actualizada.

Calidad baja

En esta RS no se plantea específicamente la pregunta sobre parálisis cerebral, pero uno de los estudios incluidos (Saugstad 2003), que realizó seguimiento de 66% de los 213 RN elegibles hasta los 18-24 meses, explicita que se diagnosticó PC cuando el explorador encontró al niño espástico e hiperrefléxico, lo que ocurrió en el grupo de aire ambiente en 9 de los 91 niños seguidos (9,9%) y en el grupo O_2 100% en 9/122 (7,4%), OR 1,38 (IC 95% 0,52 a 3,62).

4.1.2.3. Parálisis cerebral moderada/ grave (3-5)

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.1.2.4. Muerte o discapacidad moderada/grave

La RS de Saugstad 2012[65] identificó 1 estudio aleatorizado y 2 quasi-aleatorizados, que incluyeron 417 RN que requirieron ventilación al nacimiento por apnea y bradicardia en el primer minuto de vida y precisaron ventilación (195 tratados con aire ambiente; 219 con O_2 100%). En estos estudios había incluidos RN de más de 1000 g, de cualquier edad gestacional, 51,4% procedentes de países del tercer mundo. El seguimiento se realizó a 1-2 años de edad (cronológica en un estudio, corregida en otro, no necesaria la corrección en el tercero). La evaluación neurológica se realizó de manera informal no estructurada en el estudio más amplio (51,4% de los pacientes) En esta RS no se evaluó el resultado combinado de mortalidad y neurodesarrollo alterado, sino tan solo el desenlace "neurodesarrollo alterado" de manera aislada. No se encontraron diferencias significativas con respecto a neurodesarrollo alterado entre el grupo reanimado con aire ambiente frente al grupo reanimado con O_2 100%, RR media 1,24 (IC 95% 0,73 a 2,10). Debido a las elevadas pérdidas en el seguimiento (24,3%), los autores hicieron un cálculo de los escenarios extremos atribuyendo, a los pacientes perdidos, alternativamente el mejor y el peor de los resultados posibles. Así:

Calidad baja

- Los extremos favorecen el tratamiento con aire (codificación de todos los niños no seguidos que recibieron aire como normales y los que recibieron O_2 100% como neurodesarrollo alterado). El potencial para el mayor beneficio sería: RR 0,33 (IC 95% 0,22 a 0,50).
- Los extremos favorecen O_2 100% (codificación de los niños no seguidos a la inversa). El potencial para el mayor daño sería: RR 4,09 (IC 95% 2,63 a 6,38).

Para la elaboración de esta guía, a modo de análisis secundario, se efectuó un MA propio. Para su elaboración se han obtenido resultados combinados de mortalidad y neurodesarrollo alterado, que no se habían efectuado en los estudios primarios ni en los MA realizados hasta el momento. Para ello, se usaron los datos procedentes de los estudios que analizaron mortalidad (Saugstad 2008[62]) y que, posteriormente, ofrecieron datos de seguimiento neurológico (Saugstad 201265). Para ello se empleó un *software* estándar (Revman®). El resultado de este MA no presenta heterogeneidad (I^2 = 0%) y, siguiendo un modelo de efectos fijos, muestra que la utilización de aire ambiente frente al O_2 100% supondría para esta variable compuesta un riesgo relativo de 0,88 (CI 95% 0,68 a 1,16). Esto implica que no se han encontrado diferencias significativas entre la utilización de aire ambiente comparado con O_2 100% para este resultado (Ver Anexo 3 del material metodológico para más detalles).

Calidad baja

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.1.3. De la evidencia a la recomendación

4.1.3.1. Calidad de la evidencia

Calidad baja	**Mortalidad**.[62] 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**.[62, 65] 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).

4.1.3.2. 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 O_2, todavía no evaluadas.

4.1.3.3. 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.

4.1.3.4. 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 O_2 100% sea un factor determinante para valorar la fuerza de la recomendación.

4.1.4. 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 O_2 100%, 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 O_2 100% de rescate.[62, 65]

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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 O_2, todavía no evaluadas.

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

4.1.5. Resumen de la evidencia[62, 65]

Calidad baja	En los RN que requieren ventilación por apnea y bradicardia en el primer minuto de edad, el uso de aire ambiente con respecto a O_2 100% determina una reducción de la mortalidad.
Calidad baja	En los RN que requieren ventilación por apnea y bradicardia en el primer minuto de edad, no se han detectado diferencias significativas entre la utilización de aire ambiente frente a O_2 100% con respecto a la variable parálisis cerebral a 1-2 años de edad.
Calidad baja	En los RN que requieren ventilación por apnea y bradicardia en el primer minuto de edad, no se han detectado diferencias significativas entre la utilización de aire ambiente frente a O_2 100% con respecto a la variable combinada «muerte o alteración del neurodesarrollo» a 1-2 años de edad.

4.1.6. Recomendaciones

Débil	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas que precisan ventilación por apnea y bradicardia al nacimiento, se sugiere no comenzar administrando O_2 100%.
✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas que precisan ventilación por apnea y bradicardia al nacimiento, se sugiere comenzar la reanimación con aire ambiente o concentraciones intermedias de oxígeno e ir modificando la concentración de O_2 según la respuesta clínica y la saturación del paciente.

4.1.7. Implicaciones para la investigación

Se requieren ECA aleatorizados y enmascarados que evalúen las concentraciones de oxígeno y la saturación sanguínea más adecuadas para conseguir una mejor respuesta a las medidas de reanimación del RN asfíctico, menor mortalidad y mejor desarrollo neurológico a largo plazo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.2. ¿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?

4.2.1. Introducción

El actual consenso internacional para la reanimación cardiopulmonar neonatal, ILCOR 2010[66] considera que los RN con una puntuación de Apgar de 0 a 1, a los 5 y 10 minutos de vida que desarrollan EHI muy probablemente fallecerán o presentarán secuelas neurológicas graves. Por ello recomienda considerar suspender las medidas de reanimación a los 10 minutos postparto, cuando la puntuación de Apgar a los 10 minutos sigue siendo 0, mientras que refiere insuficientes datos para establecer recomendaciones en pacientes con Apgar a los 10 minutos de 1.

Sin embargo, la mayor parte de los pacientes en base a los cuales se ha establecido este consenso no han recibido tratamiento con hipotermia, que podría mejorar el pronóstico de este grupo de RN. Además, se han ido haciendo fácilmente disponibles herramientas diagnósticas (RMN, EEGa, marcadores bioquímicos en LCR) que permiten evaluar con mayor precisión la gravedad y extensión del daño cerebral en el periodo neonatal comparado con la puntuación de Apgar a los 10 minutos. Finalmente, la gravedad del estado clínico de estos RN que les hace dependientes de soporte respiratorio en 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 hacerlo dentro de las primeras 72 horas de vida, con los objetivos de aumentar la capacidad predictiva y dar tiempo a conocer la opinión de los padres (muy raramente disponible durante la reanimación inicial en sala de partos), en el caso de que existiera la posibilidad de supervivencia libre de secuelas graves en este subgrupo de RN.

4.2.2. Desenlaces

4.2.1. Mortalidad

Se han identificado dos estudios que evalúan la mortalidad en RN con EHI que han recibido una puntuación de Apgar a los 10 minutos de 0: una revisión sistemática (RS) (Harrington 2007[67]) y un análisis secundario de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) (Laptook 2009[68]).

Calidad baja

La RS de Harrington[67] identificó 7 estudios de cohortes observacionales (Haddad 2000; Jain 1991; Patel 2004; Casalaz 1998; Thornberg 1995; Koppe 1984; Socol 1994) y aportó datos de una cohorte propia de base hospitalaria. En algunos de estos estudios no consta la presencia de malformaciones congénitas, la edad gestacional, los datos sobre seguimiento son escasos en cuanto a duración y modalidad de evaluación, la mayoría se han publicado hace más de una década y en ninguno estaba disponible el tratamiento con hipotermia. Esta RS encontró, en el conjunto de pacientes con Apgar a los 10 minutos de 0 (n = 94), una mortalidad del 83%.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Posteriormente, Laptook[68] realizó un estudio observacional secundario en RN que fueron incluidos en un ECA (Shankaran 2005[32]) para evaluar el tratamiento con hipotermia en EHI, del que se excluyeron los RN que presentaban signos clínicos de muerte inminente o fallecieron antes de ser incluidos. Calidad moderada

En el estudio de Laptook fallecieron 12 (48%) de los 25 RN con Apgar a los 10 minutos de 0 incluidos en el ECA. El riesgo de mortalidad en RN con puntuación de Apgar a los 10 minutos de 1 y 2 fue semejante al de los RN con puntuación de Apgar a los 10 minutos de 0. Así, el 64% de los niños con Apgar 1 a los 10 minutos fallecieron (7 de 11); y el 47% de los pacientes (7 de 15) con una puntuación de 2 a los 10 minutos. El tratamiento con hipotermia disminuyó el riesgo de muerte asociado al conjunto de las posibles puntuaciones de Apgar a los 10 minutos (OR 0,5; IC 95% 0,25 a 0,97).

4.2.2.2. Parálisis cerebral

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente.

4.2.2.3. Parálisis cerebral moderada/ grave (GMFCS 3-5)

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente.

4.2.2.4. Muerte o discapacidad moderada

Se ha identificado una RS (Harrington 2007[67]) y un análisis secundario de un ECA (Laptook 2009[68]) que evalúan la muerte o discapacidad neurológica moderada/grave en RN que han recibido una puntuación de Apgar a los 10 minutos de 0. Ambos estudios se han descrito previamente en esta guía. La RS de Harrington presentó las limitaciones anteriormente señaladas. En cuanto al estudio de Laptook el seguimiento neurológico se realizó a los 18-22 meses de edad. Calidad baja

La RS de Harrington,[67] al evaluar los estudios junto con los datos propios (n = 94), encontró que 90 (95,7%) pacientes fallecieron o presentaron discapacidad moderada/grave (IC 95% 75,4 a 100). La supervivencia libre de secuelas moderadas o graves fue el 1,06% del total, 6,25% de los supervivientes.

En el ECA de Laptook,[68] fallecieron o presentaron discapacidad moderada o grave 19 (76%) de los 25 RN con puntuación de Apgar a los 10 minutos de 0 (IC 95% 54,8 a 90,6%) La supervivencia libre de secuelas moderadas o graves fue 6 de 13 (24% del total; 46,2% de los supervivientes). Al analizar este estudio junto con los 8 estudios incluidos en la RS de Harrington se obtuvo un RR de muerte o discapacidad para niños con Apgar 0 a los 10 minutos de 90,6% (IC 95% 73,4 a 100). En el ECA de Laptook, el riesgo de muerte o discapacidad para las puntuaciones de 1 a los 10 minutos fue de 81,8% (IC 95% 48,2 a 97,7) y el riesgo de una puntuación Apgar de 2 a los 10 minutos de 80% (IC 95% 51,9 a 95,6). Esto refleja que en este estudio, el único en el que se utilizó tratamiento con hipotermia (de forma aleatorizada), no se observan diferencias en el pronóstico de los niños con puntuación a los 10 minutos de 0 y los que tienen puntuación de 1 o 2. Sin embargo, en los RN con puntuación de Apgar de 3 a los 10 minutos, el riesgo de muerte o discapacidad fue de 61,5% (IC 95% 44,9 a 78), notablemente menor que las anteriores. Calidad moderada

Hoja transcurridos 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

El tratamiento con hipotermia disminuyó el riesgo de muerte o discapacidad moderada/grave asociado a la puntuación de Apgar a los 10 minutos (OR 0,44; IC 95% 0,23 a 0,83).

El análisis CART (árbol de clasificación y regresión) para predecir muerte o discapacidad moderada/grave en RN asfícticos mostró como primer punto de corte una puntuación de Apgar a los 10 minutos < 5 (65% de los RN con Apgar < 5 a los 10 minutos presentaron «evolución adversa» frente al 30% de los RN con Apgar ≥ 5) y, como segundo punto de corte, el tratamiento con hipotermia (75% presentaron evolución adversa en el grupo de normotermia, frente al 54% en el tratado con hipotermia); una puntuación de Apgar a los 10 minutos de 0 no aportó discriminación adicional en este modelo.

4.2.3. De la evidencia a la recomendación

4.2.3.1. Calidad de la evidencia

Calidad baja	**Mortalidad**.[67, 68] 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**.[67, 68] 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.

4.2.3.2. 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 2010[66] 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.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Dados los resultados del ECA de Laptook[68] 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.

4.2.3.3. 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.

4.2.3.4. 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.

4.2.4. 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.[67, 68]

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,

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

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.

4.2.5. Resumen de la evidencia

Calidad moderada	Una puntuación de Apgar a los 10 minutos de 0 en RN no se relaciona siempre con el fallecimiento del paciente, pero se asocia a un elevado riesgo de mortalidad, semejante al de los RN con puntuación de Apgar a los 10 minutos de 1 o 2.[67, 68]
Calidad baja	El tratamiento con hipotermia disminuye el riesgo de fallecer asociado a la puntuación de Apgar a los 10 minutos.[67, 68]
Calidad moderada	Una puntuación de Apgar a los 10 minutos de 0 no se relaciona siempre con muerte o afectación neurológica moderada/grave, pero se asocia a un elevado riesgo (R de 90,6%; IC 95% 73 a 100).[67, 68]
Calidad baja	El tratamiento con hipotermia disminuye el riesgo de muerte o discapacidad moderada/grave asociado a una baja puntuación de Apgar a los 10 minutos (OR 0,44; IC 95% 0,23 a 0,83).[67, 68]
Calidad baja	Los RN con puntuación de Apgar de 0 tratados con hipotermia parecen tener un riesgo semejante de muerte o discapacidad moderada/grave al de los RN con puntuación de Apgar a los 10 minutos de 1 o 2.[67, 68]

4.2.6. Recomendaciones

Débil	Dado que la puntuación de Apgar 0 a los 10 minutos no se relaciona siempre con muerte o discapacidad neurológica moderada/grave, se sugiere no utilizar este dato de forma aislada para tomar la decisión de limitar el esfuerzo terapéutico interrumpiendo las medidas de reanimación a los 10 minutos de vida.
✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas que presentan una puntuación de Apgar de 0 a los 10 minutos de vida, se sugiere considerar una demora en la decisión sobre la limitación del esfuerzo terapéutico. Diferir esta decisión desde los 10 minutos de vida (Apgar 10) a hacerlo en las primeras horas de vida (72 horas) podría permitir disponer de los resultados de pruebas diagnósticas con mayor valor pronóstico y conocer las preferencias de los padres.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.2.7. Implicaciones para la investigación

Se precisan más estudios acerca del riesgo de muerte y morbilidad neurológica asociados a puntuaciones de Apgar 0, 1 y 2 en neonatos que reciben hipotermia terapéutica. Es preciso que los estudios diferencien con mayor precisión discapacidad moderada de grave y que se muestren los resultados asociados a una puntuación de Apgar 0, 1 o 2 por separado. Los estudios no deberían excluir del análisis a los RN fallecidos en la sala de reanimación, a los que presentan signos clínicos de muerte aparente, ni a los que ingresan moribundos en las unidades de cuidados intensivos. Se debería mostrar el motivo del fallecimiento y, cuando sea debido a limitación del esfuerzo terapéutico, señalar los datos objetivos (clínicos, neuroimagen, electroencefalografía, marcadores bioquímicos) en base a los cuales se ha tomado la decisión.

4.3. ¿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 morbimortalidad neurológica?

4.3.1. Introducción

Las variaciones en la temperatura, la glucemia y los niveles de CO_2 se han relacionado con la modulación del daño cerebral neonatal.

La temperatura cerebral durante y después de un evento hipóxico-isquémico producido en experimentación animal puede modificar la gravedad del daño resultante, de forma que pequeñas reducciones atenúan los procesos lesivos implicados en el daño cerebral (depleción energética, excitotoxicidad, producción de óxido nítrico y apoptosis), mientas que pequeños incrementos en la temperatura cerebral pueden aumentar la gravedad del daño.

La circulación sanguínea cerebral es extremadamente sensible a los cambios en los niveles de CO_2, de forma que la hipocapnia resulta en vasoconstricción. Estudios de experimentación animal han mostrado que la hipocapnia altera el metabolismo energético neuronal y aumenta las proteínas inductoras de apoptosis en el córtex; además, niveles tanto disminuidos como elevados se han asociado a mayor incidencia de patología cerebral en otras patologías, como la hemorragia intraventricular en RN prematuros.

La glucosa es el sustrato energético primario para el cerebro en desarrollo, y estudios en modelos experimentales han demostrado un papel crítico de la hipoglucemia en la patogenia del daño cerebral. La asfixia perinatal es una causa importante de hipoglucemia, debido al metabolismo anaerobio de la glucosa. Además, la presencia concomitante de hipoxemia e isquemia podría aumentar la vulnerabilidad del cerebro neonatal a la hipoglucemia. Por otro lado, la hiperglucemia también se ha asociado a evolución adversa en algunos grupos de pacientes, incluyendo RN prematuros y niños con accidentes isquémicos cerebrales; este efecto se ha relacionado con un posible incremento de la apoptosis neuronal tras la reperfusión con niveles elevados de sustrato (glucosa) en células depleccionadas de ATP.

Fortalecimiento del Sistema Nacional de Salud para la implantación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no sólo revisada.

Por consiguiente, la hipertermia, la glucemia o los niveles de CO_2 podrían incrementar el riesgo de mortalidad o daño cerebral en RN con EHI.

4.3.2. Desenlaces

4.3.2.1. Mortalidad

a- Hipertermia

Se ha identificado un estudio de cohortes que evalúa la relación entre elevación de la temperatura y mortalidad en recién nacidos con EHI (Laptook 2008[69]). Este estudio se elaboró a partir del reanálisis de los casos de un ensayo clínico en el que se compara el tratamiento con hipotermia durante 72 horas de vida frente al cuidado estándar sin hipotermia (Shankaran 2005[32]). En el análisis se incluyeron 208 recién nacidos (RN) ≥ 36 semanas de gestación con EHI, de los cuales se analizaron 196 (99 controles). Para cada recién nacido se obtuvo la media de temperatura de los cuartiles superior, intermedio e inferior de temperatura entre las 2 y 72 horas de vida. Se evaluó su relación con la mortalidad hasta los 18-22 meses de edad.

Calidad moderada

Los autores observaron que en los RN no sometidos a hipotermia (controles), el OR para muerte aumentó 3,2-6,2 veces por cada incremento de 1ºC en el cuartil superior de temperatura en piel y esófago. No se observó asociación entre la temperatura y la evolución en los recién nacidos tratados con hipotermia.

b-Hipocarbia

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente.

c-Hipercarbia

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente.

d-Hipoglucemia

Tam 2012[70] realiza un estudio de cohortes prospectivo que incluye 94 pacientes para evaluar el impacto de la existencia de hipoglucemia en las primeras 24 horas de vida en recién nacidos a término con riesgo de encefalopatía. Incluyó a 15 niños con hipoglucemia y a 79 niños normoglucémicos reclutados entre 1994 y 2010. El seguimiento se realizó hasta el año de vida y la evaluación neurológica incluyó RM a los 4 días de mediana (rango entre 2 y 5), examen motor al año de vida y Test de Bayley II o III para evaluar la función cognitiva. Se definió hipoglucemia como un valor de glucosa sanguínea inferior a 40 mg/dl. De los niños de la cohorte, uno falleció en el periodo perinatal, correspondiendo a un paciente con hipoglucemia. El escaso tamaño muestral impide sacar conclusiones para este desenlace.

Calidad baja

e-Hiperglucemia

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.3.2.2. Parálisis cerebral

a-Hipertermia

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente.

b-Hipocarbia

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente.

c-Hipercarbia

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente.

d-Hipoglucemia

El estudio de Tam 2012,[70] citado anteriormente, evalúa al año la función motora. De los 94 RN con riesgo de encefalopatía incluidos, se siguieron a 73 pacientes (pérdidas del 22,34%). Para la evaluación motora se empleó un *score* con puntuaciones desde 0 (exploración normal) a 5 (tetraparesia espástica). El análisis multivariante ajustado para factores de hipoxia-isquemia perinatal mostró que, en presencia de hipoglucemia (glucosa <46 mg/dL), la probabilidad de obtener en la evaluación motora 1 punto más (equivalente a peor función motora) fue 4,82 veces mayor (IC 95% 1,09 a 21,35), y la probabilidad de presentar lesión del tracto corticoespinal fue 3,72 veces mayor (IC95% 1,02-13,57). Las limitaciones incluyen que el seguimiento sólo se realizó hasta el año de vida, las pérdidas fueron relevantes y no se determinó sistemáticamente la glucemia (se analizó según el criterio del médico responsable).

Calidad moderada

e-Hiperglucemia

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente.

4.3.2.3. Parálisis cerebral moderada/grave (GMFCS grados 3-5)

a-Hipertermia

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente.

b-Hipocarbia

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente.

c-Hipercarbia

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

d-Hipoglucemia

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente. Sólo se evalúa en su conjunto la alteración motora por una puntuación al año de vida en el estudio de Tam 2012,[70] según se describe en el apartado anterior.

e-Hiperglucemia

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente.

4.3.2.4. Muerte o discapacidad moderada/grave

a-Hipertermia

El estudio de Laptook 200869, citado anteriormente, evalúa la relación entre la media de temperatura de los cuartiles superior, intermedio e inferior entre las 2 y 72 horas de vida y la muerte o discapacidad grave/moderada a los 18-22 meses de edad en niños con EHI. *Se* observó que en los niños no tratados con hipotermia, el OR para muerte o discapacidad neurológica grave/moderada se incrementó 3,6-4 veces por cada incremento de 1ºC en el cuartil superior de tempertaura en piel y esófago. No se observó asociación entre la temperatura y la evolución en los niños tratados con hipotermia.

Calidad moderada

b-Hipocarbia

Se ha identificado un estudio de cohortes retrospectivo (Klinger 2005[71]), un análisis retrospectivo de una cohorte prospectiva (Nadeem 2010[72]) y un análisis secundario de un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico (Pappas 2011[73]) que directamente abordan esta pregunta.

Calidad baja

Klinger[71] analizó a 173 recién nacidos de su cohorte de 244 niños elegibles con gasometría desde los 20 a los 120 minutos de vida y seguimiento neurológico estandarizado a los 12-24 meses de edad. En el análisis multivariante, la hipocarbia grave (PCO_2 <20 mm Hg aumentó el OR para muerte o discapacidad neurológica grave/moderada 2,34 veces (IC 95% 1,02 a 5,37); cuando se asoció con hiperoxia severa (PaO_2 >200 mm Hg), el OR se incrementó 4,56 veces (IC 95%1,4 a 14,9). No se encontró un mayor riesgo de muerte o discapacidad grave asociado a hipocarbia moderada.

Nadeem[72] realizó un análisis retrospectivo de un estudio de cohortes evaluando el valor del EEG en niños con EHI. Se incluyeron 55 recién nacidos a los que se realizaron 551 determinaciones de PCO_2 según indicación clínica en las primeras 72 horas de vida y se evaluó la evolución neurológica a los 24 meses de edad. Como resultados, no se encontró asociación significativa entre hipocarbia moderada (PCO_2 20-25 mm Hg) ni hipocarbia severa (PCO_2<20 mm Hg) con muerte o discapacidad neurológica grave/moderada, aunque sí se observó una tendencia hacia un incremento del OR en presencia de hipocarbia OR 1,07 (IC 95% 0,24 a 5,45)

Calidad muy baja

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Por último, Pappas73 en su estudio de cohortes incluyó a 208 recién nacidos ≥36 semanas de gestación con EHI, de los cuales se analizaron 204 con datos de gasometría repetidos a lo largo de las primeras 12 horas de vida. Se trata de un análisis secundario de un ensayo controlado aleatorizado que compara hipotermia con tratamiento estándar en niños con EHI. Se evaluó su relación con muerte o discapacidad grave/moderada a los 18-22 meses de edad. Entre los resultados destaca que tanto la PCO_2 mínima como la exposición acumulada a hipocarbia menor de 35 mm Hg en las primeras 12 horas incrementaron el OR para muerte o discapacidad neurológica grave/moderada (PCO_2 mínima OR 2,0 (IC 95% de 1,1 a 3,4). La relación entre CO_2 y muerte/discapacidad dejó de ser significativa en niños tratados con hipotermia: OR 1,64 (IC 95% 0,71 a 3,78).

Calidad baja

c-Hipercarbia

Calidad muy baja

Se ha identificado un análisis retrospectivo de una cohorte prospectiva (Nadeem[72]) y un análisis secundario de un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico (Pappas[73]) que abordan esta pregunta.

En el estudio de Nadeem,[72] citado en el apartado anterior, no se encontró asociación significativa entre hipercarbia (PCO_2>50 mmHg) y muerte o discapacidad neurológica grave/moderada.

Calidad baja

Pappas,[73] en el estudio de cohortes descrito en el apartado anterior, no se encontró un aumento de riesgo asociado al nivel máximo de PCO_2 ni a la exposición acumulada a hipercarbia en las primeras 12 horas de vida.

Los resultados de estos estudios se deben interpretar con precaución, debido al escaso número de pacientes con hipercarbia.

d-Hipoglucemia

Calidad baja

Se ha identificado un estudio de cohortes retrospectivo (Nadeem[74]) que evalúa la relación entre hipoglucemia y mortalidad o discapacidad neurológica moderada/grave en recién nacidos con EHI. En este estudio se incluyeron a 55 recién nacidos a término con EHI, en los que se realizaron 465 determinaciones de glucemia en las primeras 72 horas de vida (según criterio clínico). Se evaluó su relación con muerte o discapacidad grave/moderada a los 24 meses de edad. Como resultado, la detección de hipoglucemia (<46,8 mg/dL) precoz (0-6 h de vida) se asoció con un mayor riesgo de muerte o discapacidad neurológica grave/moderada (OR 5,8; IC 95% entre 1,04 a 32). No se encontró asociación significativa entre la hipoglucemia tardía (6-72 h de vida) y un mayor riesgo de este desenlace. En el análisis multivariante sólo la EHI moderada y severa siguió estando significativamente asociada con evolución adversa.

Calidad baja

Tam[70] estudia al año la alteración motora y cognitiva en su cohorte de 94 recién nacidos a término con riesgo de encefalopatía. En el apartado anterior se describe la valoración motora realizada por los autores. Para evaluar la alteración cognitiva se aplicó el test de Bayley II o III. En el análisis multivariante, los autores encontraron que la presencia de hipoglucemia se asoció a 15 puntos menos en el MDI *score* del test de Bayley II (IC 95% -26 a -3). Resultados similares se encontraron para el Bayley III (disminución del MDI en niños con

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

hipoglucemia tras análisis multivariante de 12 puntos, desde -23 a -2).

Además, se han identificado dos estudios de cohortes que evaluaron este resultado de forma indirecta (Basu 2009[75] y Salhab 2009[76]), analizando la relación entre hipoglucemia y mortalidad o afectación neurológica en periodo neonatal (EHI), pero sin realizar seguimiento a largo plazo, por lo que no aportan datos directos con respecto a discapacidad para responder a esta pregunta.

Calidad muy baja

e-Hiperglucemia

Se ha identificado un estudio de cohortes retrospectivo (Nadeem[74]) que evalúa la relación entre hiperglucemia en las primeras 72 horas de vida y mortalidad o discapacidad neurológica moderada/grave en recién nacidos con EHI, descrito en el apartado anterior. No se encontró asociación significativa entre la hiperglucemia (>150 mg/dL) y un mayor riesgo de este desenlace, pero estos resultados se deben interpretar con precaución, debido al escaso número de pacientes.

Calidad muy baja

4.3.3. De la evidencia a la recomendación

4.3.3.1. Calidad de la evidencia

Calidad moderada	**Mortalidad** *Hipertermia.*[69] 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 1ºC en el cuartil superior de temperatura en piel y esófago.
Calidad moderada	**Muerte o discapacidad** *Hipertermia.*[69] 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 1ºC en el cuartil superior de tempertaura en piel y esófago.
Calidad moderada	*Hipocarbia.*[71-73] 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*[72, 73] 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.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Calidad moderada	*Hipoglucemia*[70, 74] 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*[74] 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.

4.3.3.2. 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 PCO_2 y la glucemia.

4.3.3.3. 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 PCO_2 puede ser necesario implementar en estos pacientes las nuevas técnicas de monitorización no invasiva del intercambio de dióxido de carbono (CO_2) en la vía aérea.

4.3.3.4. 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 PCO_2 y la glucemia en rango normal sean factores determinantes para valorar la fuerza de la recomendación.

4.3.4. 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 estudio[69] 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.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

b-Hipocarbia

Dos estudios[71, 73] sugieren que en pacientes con EHI no tratados con hipotermia estaría indicado evitar la hipocarbia grave y la hipocarbia moderada sostenida, ya que podría asociarse con mayor riesgo de muerte o discapacidad neurológica moderada/grave.

No se esperan efectos adversos debidos a la normocarbia.

Parece existir una relación coste / beneficio favorable.

c-Hipercarbia

Los estudios disponibles[72, 73] 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 estudio[74] 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 estudio[70] 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 disponibles[74] 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.

4.3.5. Resumen de la evidencia

Calidad moderada	En recién nacidos con EHI no tratados con hipotermia, el aumento de temperatura (*hipertermia*) se asocia con mayor riesgo de muerte neonatal o de discapacidad neurológica moderada/grave, así como de muerte o discapacidad moderada grave analizadas de manera individual.[69]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Calidad baja	En recién nacidos con EHI no tratados con hipotermia, la *hipocarbia severa* (PCO_2 <20 mm Hg) y la exposición acumulada a *hipocarbia moderada* (PCO_2 <35 mm Hg) en las primeras 12 horas de vida se asocian con mayor riesgo de discapacidad neurológica grave/moderada.[71-73]
Calidad muy baja	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.[72-73]
Calidad baja	En recién nacidos con EHI no tratados con hipotermia, la *hipoglucemia* (glucemia < 46,8mg/dL) en las primeras 6 horas de vida se asocia con mayor riesgo de muerte o discapacidad neurológica grave/moderada.[70, 74]
Calidad muy baja	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.[74]

4.3.6. Recomendaciones

Fuerte	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, se recomienda evitar la hipertermia en las primeras 72 horas de vida.
Fuerte	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, se recomienda evitar la hipocarbia grave (pCO2 <20 mm Hg) en las primeras 24 horas de vida.
✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, se sugiere evitar la hipercarbia en las primeras 24 horas de vida.
Fuerte	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, se recomienda evitar la hipoglucemia en las primeras 72 horas de vida.
✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, se sugiere evitar la hiperglucemia en las primeras 72 horas de vida.

4.3.7. Implicaciones para la investigación

Se requieren más estudios aleatorizados y controlados o de cohortes prospectivas con análisis multivariante de la diversidad de factores potencialmente adversos sobre el sistema nervioso en las primeras horas de vida y con la consideración del tiempo de exposición al potencial factor adverso. También es preciso que dichos factores se correlacionen con clasificaciones del neurodesarrollo graduadas y precisas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5. Tratamiento

Preguntas para responder:

- ¿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?
- ¿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?
- ¿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?
- ¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, la hipotermia terapéutica ha cambiado la capacidad de la gradación clínica de la encefalopatía para predecir el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo?
- ¿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 morbimortalidad neurológica?
- ¿La combinación de hipotermia con otros tratamientos farmacológicos, como el topiramato, EPO, alopurinol o 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?
- ¿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?
- ¿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?

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.1. ¿En recién nacidos de edad gestacional igual o mayor 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?

5.1.1. Introducción

La encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal tiene una incidencia de aproximadamente 1/1000 RN vivos en países desarrollados. En su forma moderada, se asocia a una mortali-

dad de alrededor del 10%, y un 30-45% de los pacientes supervivientes presentan secuelas neurológicas a largo plazo. La mortalidad de la EHI grave es de aproximadamente el 50%, y más del 90% de los casos que sobreviven lo hacen con discapacidades neurológicas. Así, las importantes implicaciones médicas, sociales, económicas y legales de esta entidad la convierten en un problema sanitario relevante. Hasta hace relativamente poco tiempo, los únicos tratamientos disponibles para el RN con EHI eran los cuidados de soporte y el tratamiento de las convulsiones. En los últimos años ha habido una intensa investigación en estrategias neuroprotectoras para el RN con EHI, destinadas específicamente a bloquear los mecanismos moleculares de daño cerebral y, con ello, reducir la morbilidad neurológica a largo plazo. Hasta la fecha, la hipotermia terapéutica ha sido la intervención neuroprotectora de mayor aplicabilidad clínica.

Mediante la búsqueda bibliográfica realizada con el objeto de responder a la pregunta planteada, se identificó un total de seis meta-análisis (MA) sobre hipotermia terapéutica en RN a término o casi a término con EHI: Shah 2007,[40] Shulzke 2009,[39] Jacobs 2008,[41] Edwards 2010,[77] Shah 2010[78] y Tagin 2012.[42] En los dos más recientes (Shah 2010[78] y Tagin 2012[42]), se valoró la totalidad de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados hasta la fecha (Gunn 1998,[79] Shankaran 2002,[80] Zhou 2002,[81] Akisu 2003,[82] Inder 2004,[83] Eicher 2005,[84] Gluckman 2005,[31] Shankaran 2005,[32] Bhat 2006,[85] Lin 2006,[86] Robertson 2008,[87] Li 2009,[88] Azzopardi 2009,[34] Zhou 2010,[38] Simbruner 2010[37] y Jacobs 2011[36]). El MA de Tagin[42] se empleó para responder a los desenlaces «muerte o discapacidad grave», «muerte», «discapacidad grave», «parálisis cerebral» y «supervivencia intacta», para los cuales la edad de seguimiento fue de 18-24 meses. Los resultados a más largo plazo de los pacientes incluidos en dos de los más relevantes ECA de hipotermia para la EHI perinatal (Gluckman 2005[31] y Shankaran 2005[32]) han sido recientemente publicados en los correspondientes artículos (Guillet 2012[89] y Shankaran 2012[90]). Ambos estudios, que no pueden integrarse en un MA, dado que presentan características diferentes, fueron la fuente de la respuesta a los desenlaces más a largo plazo (6-8 años). Los desenlaces de seguridad o efectos adversos a corto plazo se respondieron en base al MA de Shah 2010.[78]

5.1.2. Desenlaces

5.1.2.1. Desenlaces a los 18-24 meses

El MA de Tagin[42] incluyó siete ECA seleccionados entre 1966 y mayo de 2011 (Gunn 1998, Gluckman 2005, Shankaran 2005, Azzopardi 2009, Zhou 2010, Simbruner 2010 y Jacobs 2011), lo cual supuso un total de 1.214 pacientes. Los criterios de inclusión de los ECA fueron: neonatos de edad gestacional igual o superior a35 semanas, datos de hipoxia-isquemia perinatal y encefalopatía moderada o grave. Tres ECA incluían la presencia de un trazado de electroencefalograma integrado por amplitud anormal como criterio de entrada (Gluckman 2005, Azzopardi 2009 y Simbruner 2010). Los criterios de exclusión fueron: presencia de anomalías congénitas mayores o edad superior a 6 horas en el momento de la aleatorización. En cuatro ECA (Shankaran 2005, Azzopardi 2009, Simbruner 2010 y Jacobs 2011), se aplicó hipotermia corporal total (temperatura central objetivo: 33-34ºC) y en tres (Gunn 1998, Gluckman 2005 y Zhou 2010), enfriamiento selectivo de la cabeza (temperatura central promedio: 34-35ºC). La hipotermia comenzó en las primeras 6 horas de vida, se mantuvo durante 72 horas y se siguió de un recalentamiento lento, a razón de no más de 0,5ºC a la hora. Los pacientes de los grupos control se cuidaron en calentador radiante con el objeto de mantener una temperatura central promedio de 37±2ºC. En ninguno de los ECA se aplicaron medidas agresivas de control de la hipertermia en el grupo de los pacientes control.

Fecha de retirada: 5 años después de la publicación de esta Guía de Práctica Clínica o cuando no haya vigencia por nuevas líneas de tratamiento.

La medida principal de resultado del MA fue la combinación de muerte o discapacidad mayor en el neurodesarrollo a largo plazo (edad 18-24 meses). Se definió discapacidad mayor como: parálisis cerebral, retraso en el desarrollo [puntuación <–2 desviaciones estándar (DE) en el Índice de Desarrollo Mental (IDM) de la Escala de Desarrollo Infantil de Bayley II, las escalas cognitiva o del lenguaje de la Escala de Bayley III, los test de Griffiths, Brunet-Lézine o Gessell], déficit intelectual [cociente intelectual (CI) <–2 DE], ceguera (visión <6/60 en ambos ojos) y sordera neurosensorial requiriendo amplificación. Las medidas secundarias de resultado fueron: cada uno de los componentes del desenlace primario y supervivencia con función neurológica normal [ausencia de parálisis cerebral, desarrollo o inteligencia normales (puntuación ≥1 DE en los test estandarizados detallados anteriormente), visión y audición normales].

El porcentaje de pérdidas para el seguimiento del conjunto de pacientes incluidos en el MA fue del 6,3%. El estudio que menos pérdidas presentó tuvo un 0% (Gunn 1998), mostrando el ECA que más un 17,4% de pacientes sin evaluación del desenlace primario disponible (Zhou 2010).

Este MA cumplió criterios de calidad (según la declaración PRISMA), por cuanto comprendió una búsqueda exhaustiva, detalló los estudios incluidos y excluidos, evaluó la calidad de cada uno de los ECA elegidos, realizó control de heterogeneidad y valoró el sesgo de publicación. Las principales limitaciones del MA fueron el carácter no ciego en cuanto a la intervención (sí existente en relación a la evaluación de los desenlaces) y la limitada edad de seguimiento. Otra limitación de los ECA incluidos fue la ausencia de tratamiento agresivo de la hipertermia en los grupos control, lo que supuso una frecuencia elevada de fiebre en este grupo, complicación esta que pudo tener un efecto deletéreo sobre la evolución neurológica a largo plazo.

5.1.2.1.1. Muerte o discapacidad grave

Según el MA de Tagin 2012,[42] la hipotermia tuvo el siguiente efecto protector para dicho desenlace: 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), $I^2 = 0\%$. Calidad alta

Desglosando según el tipo de enfriamiento empleado, los resultados fueron:

- Enfriamiento corporal total: RAR 15,7% (8,9-22,4%), RRR 24,6% (14,0-35,1%), NNT 6 (4-11), RR 0,75 (0,63-0,85), 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), $I^2 = 15\%$.

5.1.2.1.2. Muerte

Los resultados para este desenlace fueron: 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), $I^2 = 0\%$. Calidad alta

En cuatro de los ECA (Shankaran 2005, Azzopardi 2009, Simbruner 2010 y Jacobs 2011), se indicaron las cifras de pacientes que fallecieron en relación a retirada del soporte vital, que fueron 82 de los 110 niños enfriados fallecidos (74,5%) y 108 de los 152 niños no enfriados que murieron (71%). Es importante tener en cuenta que los criterios de limitación del esfuerzo terapéutico no se especificaron en los artículos originales. Asimismo, dichas decisiones no fueron tomadas de forma ciega al tratamiento o no con hipotermia.

Herramienta oficial de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia podrá ser revisada.

5.1.2.1.3. Discapacidad mayor

Los resultados para este desenlace fueron: 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%. Calidad alta

5.1.2.1.4. Parálisis cerebral

El MA de Tagin 2012 mostró que el tratamiento con hipotermia producía una RAR 11,9% (6,2-17,7%) para parálisis cerebral evaluada a los 18-24 meses. Otros datos del MA fueron: 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%. Calidad alta

5.1.2.1.5. Muerte o parálisis cerebral

Según el MA de Tagin 2012, para este desenlace el efecto fue: 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). Calidad alta

5.1.2.1.6. Supervivencia intacta

En el MA de Tagin 2012 encontramos que en el grupo tratado con hipotermia la RAR fue de -15,7% (-21,1/-10,3%) para este desenlace evaluado a los 18-24 meses. Otros datos fueron 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%. Calidad alta

5.1.2.2. Desenlaces a más largo plazo

Como se ha dicho, los resultados a más largo plazo (6-8 años) de los pacientes incluidos en dos de los más relevantes ECA de hipotermia (Gluckman 2005 y Shankaran 2005) han sido recientemente publicados (Guillet 2012 y Shankaran 2012). Los resultados de estos estudios no pueden integrarse en un MA, dado que presentan metodología diferente. A continuación se resume cada uno de los trabajos.

Guillet 2012.[89] El objetivo de este trabajo fue determinar si los resultados de neurodesarrollo a los 18-22 meses predicen los resultados funcionales a los 7-8 años en los niños supervivientes del estudio CoolCap (Gluckman 2005). El tamaño muestral fue de 135 niños [234 pacientes participantes en el CoolCap menos 83 fallecidos (78 antes de los 18 meses y cinco entre los 18 meses y los 7 años) y 16 no evaluados a los 18 meses]. La estrategia predictiva a evaluar fue la valoración del neurodesarrollo a los 18-22 meses, cuyos resultados clasificaron en favorables o desfavorables (IDM de Bayley <70, puntuación en la Gross Motor Function Classification 3–5 o déficit visual cortical bilateral). La evaluación funcional a largo plazo se realizó por medio de la aplicación telefónica a los padres del instrumento WeeFIM, que valora cuantitativamente el auto-cuidado, la movilidad y la función cognitiva del niño. Se definió como desfavorable una puntuación inferior a -1 DE para la edad. De los 135 pacientes elegibles, se perdieron 73 para la evaluación a largo plazo, lo cual supone un porcentaje de pérdidas de 54%. Se compararon las características demográficas y los desenlaces a los 18 meses entre pacientes evaluados y no evaluados a más largo plazo, sin encontrarse diferencias significativas. Calidad baja

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Las principales limitaciones de este trabajo fueron la alta tasa de pérdidas para el seguimiento, además de la utilización de una herramienta telefónica para la evaluación de los pacientes a largo plazo. Por otro lado, la relación de los resultados con nuestros desenlaces es indirecta y el estudio no aportó respuesta a nuestra pregunta. Por este motivo, la calidad de la evidencia aportada por este estudio fue catalogada como baja.

A continuación se resumen los resultados de este estudio.

- El desenlace a los 18 meses se relacionó fuertemente con una puntuación global en el WeeFIM a los 7-8 años de edad (P <0,001).
- Un resultado favorable a los 18 meses predijo una puntuación global en el rango de la normalidad en el WeeFIM a los 7-8 años: Sensibilidad 0,87 (0,77-0,93); Especificidad 0,56 (0,42-0,66); VPP 0,74 (0,66-0,8); VPN 0,74 (0,55-0,87).
- Un resultado favorable a los 18 meses predijo una movilidad normal de acuerdo al WeeFIM: Sensibilidad 0,87 (0,80-0,91); Especificidad 0,81 (0,62-0,93); VPP 0,93 (0,86-0,97); VPN 0,68 (0,52-0,78).
- No se encontró un efecto significativo de la hipotermia en las puntuaciones del WeeFIM (P = 0,83).

Shankaran 2012.[90] En este estudio se presentan los resultados de de mortalidad, déficit cognitivo y otros desenlaces de neurodesarrollo y conducta asociados a la hipotermia corporal total a los 6-7 años de edad en los participantes del ECA del NICHD NRN (Shankaran 2005). De los 208 pacientes incluidos en el ensayo clínico original, 18 (8,6%) se perdieron para el seguimiento a los 6-7 años, de modo que la muestra de este segundo estudio fue de 190 pacientes (97 enfriados y 93 no enfriados). Los pacientes perdidos para el seguimiento no fueron exactamente iguales a los seguidos en cuanto a algunas variables basales (raza y estado civil maternos, así como pH de cordón umbilical). El desenlace primario fue muerte o CI <70. La parálisis cerebral se clasificó de acuerdo al *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe*. La función motora se evaluó mediante el *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS). La función cognitiva se midió mediante las escalas de Weschler para preescolares (versión III) y escolares (versión IV). El grado de discapacidad se clasificó en: severa (CI <55, GMFCS IV-V o ceguera bilateral), moderada (CI 55-69, GMFCS III, sordera bilateral o epilepsia refractaria) o leve (CI 70-84, GMFCS I-II).

La principal limitación del estudio, según reconocen sus propios autores, fue su falta de potencia para evaluar algunos desenlaces, debido a que el tamaño muestral del ensayo original no se calculó de acuerdo a los desenlaces a largo plazo analizados en este estudio de seguimiento. Por otro lado, aunque el porcentaje de seguimiento fue relativamente elevado, las pérdidas pudieron influir en los resultados, dado que algunas de las características basales difirieron entre pacientes seguidos y no seguidos. Por estos motivos, aunque este estudio cumplió algunos criterios de calidad, como el ajuste de covariables (p. ej. centro participante), la calidad global fue considerada moderada.

Para el desenlace principal muerte o CI <70 los resultados a los 6-7 años fueron: RAR 14,9% (1,0-28,9%), RRR 24,0% (1,5-46,4%), NNT 7 (3-105), RR 0,76 (0,58-0,99), OR 0,54 (0,31-0,57). La diferencia entre grupos perdió su significación estadística tras el análisis de regresión para ajustar por centro: RR 0,78 (0,61-1,01).

Parte del contenido tiene más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

A continuación se presentan los resultados del efecto de la hipotermia en cuanto a cada uno de los desenlaces escogidos por los autores de esta guía, tras análisis de regresión para ajustar por centro participante.

5.1.2.2.1. Muerte o discapacidad grave: RR 0,72 (0,54-0,97).	
Para el desenlace muerte o discapacidad moderada-grave, el RR fue 0,84 (0,66-1,06).	Calidad moderada
5.1.2.2.2. Muerte: RR 0,66 (0,45-0,97).	Calidad moderada
5.1.2.2.3. Discapacidad mayor (moderada o severa): RR 0,92 (0,57-1,48).	Calidad moderada
5.1.2.2.4. Parálisis cerebral: RR 0,60 (0,31-1,18).	Calidad moderada
5.1.2.2.5. Muerte o parálisis cerebral: RR 0,71 (0,54-0,95).	Calidad moderada
5.1.2.2.6. Supervivencia con función neurológica normal (ausencia de secuelas moderadas o graves): RR 1,05 (0,80-1,39).	Calidad moderada

Un aspecto interesante de este trabajo es que analizó la capacidad de las evaluaciones realizadas a los 18-22 meses para predecir los resultados a los 6-7 años, con los resultados siguientes:

- VPP de discapacidad moderada-severa a los 18-22 meses para discapacidad moderada-severa a los 6-7 años: 88% en pacientes tratados con hipotermia y 95% en pacientes control.
- VPP de parálisis cerebral moderada o severa a los 18-22 meses para el mismo desenlace a los 6-7 años: 100% para ambos grupos.

5.1.3. De la evidencia a la recomendación

5.1.3.1. 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.[42]
Calidad moderada	Existen menos datos sobre los efectos del tratamiento a largo plazo (6-7 años), con una calidad de la evidencia algo inferior.[89, 90]

5.1.3.2. Balance entre beneficios y riesgos

Los efectos adversos del tratamiento con hipotermia fueron analizados en el MA de Shah 2010,[78] 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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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 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)].

5.1.3.3. Costes y uso de recursos

De los 4 artículos detectados en la búsqueda de hipotermia neonatal: los artículos encontrados son del año 2008,[91] 2009,[92] 2010[93] y 2012,[94] pero sólo el realizado por Regier y cols. en la Universidad de Oxford (Reino Unido)[93] 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,[34] NICHD Trial[32] y CoolCap Trial.[31] 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% 0l07 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)[91, 94] utilizan un modelo computarizado de simulación de regionalización perinatal para asfixia neonatal y EHI y valoran, en el primer estudio,[91] el impacto de la hipotermia neonatal craneal selectiva con aEEG y, en el segundo estudio,[94] 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 obtiene 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).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

– -El estudio realizado en el hospital de Cape Town (Sudáfrica)[92] 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.

5.1.3.4. 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 ¿N,o?».

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...».*

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.1.4. Decisión final sobre la fuerza y la dirección 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.[42] Los beneficios del tratamiento son superiores a sus riesgos (efectos adversos).[78] 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.[89, 90]

La relación coste / beneficio es favorable.[93]

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.

5.1.5. Resumen de la evidencia

Muerte o discapacidad grave, muerte, discapacidad grave, parálisis cerebral, muerte o parálisis cerebral, supervivencia intacta

Calidad alta	En RN con edad gestacional igual o superior a 35 semanas y EHI perinatal moderada o grave, la hipotermia moderada sostenida (iniciada en las primeras 6 horas de vida, mantenida durante 72 horas y seguida de un recalentamiento lento, a razón de ≥0,5C a la hora), en comparación con la normotermia, 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.[42] El efecto protector tiene lugar con las dos formas de aplicación de la hipotermia: la corporal total y la selectiva de la cabeza.[42]
Calidad moderada	La reducción de la mortalidad asociada a la hipotermia terapéutica se mantiene en el seguimiento de los pacientes a más largo plazo (6-7 años de edad), sin que se observe un incremento en el riesgo de déficit en el neurodesarrollo entre los niños supervivientes tratados con hipotermia en comparación con los manejados en normotermia.[89, 90]

5.1.6. Recomendaciones

Fuerte	Se recomienda el empleo de la hipotermia en RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal tanto moderada como grave para reducir el riesgo de muerte o discapacidad grave en el neurodesarrollo a los 18-24 meses de edad.
Débil	Se recomienda el empleo de la hipotermia en RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal tanto moderada como grave para reducir el riesgo de muerte o discapacidad grave en el neurodesarrollo a los 6-8 años.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

✓	Se recomienda que los niños con EHI moderada o grave sean atendidos en hospitales con unidades de cuidados intensivos neonatales o pediátricos de nivel III con disponibilidad de hipotermia controlada y con capacidad de responder a la complejidad asistencial de estos pacientes, así como disponibilidad de las pruebas diagnóstico-pronósticas contrastadas para establecer la gravedad del daño cerebral.

5.1.7. Implicaciones para la investigación

Aunque la hipotermia terapéutica iniciada en las primeras 6 horas de vida tiene un demostrado efecto neuroprotector en el RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal moderada o grave, y constituye la única intervención neuroprotectora que se emplea en la práctica clínica a día de hoy, dicho efecto beneficioso es relativamente modesto, de modo que, entre los pacientes tratados, la mortalidad es de alrededor de un 25%, y aproximadamente un 20% sobreviven con secuelas. Por este motivo, son necesarias más investigaciones que conduzcan a optimizar este tratamiento (por ejemplo, resolver la cuestión de si el enfriamiento debería ser más profundo o más prolongado). Asimismo, es muy deseable el desarrollo de nuevas intervenciones a aplicar en combinación con la hipotermia, con el objeto de mejorar el efecto neuroprotector. Además, a día de hoy no existen tratamientos neuroprotectores que puedan emplearse de forma segura en el RN prematuro con EHI.

De cara a corroborar el beneficio de la hipotermia a más largo plazo (6-8 años) , es de gran importancia la publicación de los datos de seguimiento a dicha edad de todos los ECA realizados. Se está investigando mediante un ECA es si el enfriamiento pasado el «periodo ventana» de 6 horas es beneficioso en comparación con el mantenimiento de normotermia. Es de interés que en este estudio los RN de la población control reciben una vigilancia estricta de la temperatura, y la hipertermia es agresivamente prevenida o tratada.

5.2 ¿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?

5.2.1. Introducción

Como se ha desarrollado en la pregunta 4, la hipotermia terapéutica ha demostrado disminuir el riesgo de muerte o discapacidad mayor en RN de edad gestacional mayor o igual a ≥35 semanas con EHI perinatal significativa. Para responder a la pregunta de si el grado de encefalopatía (moderada o grave) condiciona el efecto neuroprotector de la hipotermia, se empleó un análisis *post-hoc* (Wyatt 2007[95]) del ensayo CoolCap (Gluckman 2005[31]), en el que se examinó específicamente la influencia de la gravedad de la encefalopatía sobre la efectividad de la hipotermia. También se incluyó el MA más reciente sobre hipotermia

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

terapéutica en RN a término o casi a término con EHI, con una edad de seguimiento de 18-24 meses (Tagin 2012[42]). Por último, se revisaron los artículos (Guillet 2012[89] y Shankaran 2012[90]) sobre resultados a más largo plazo (6-8 años) de los pacientes incluidos en dos de los más relevantes ECA de hipotermia para la EHI perinatal (Gluckman 2005 y Shankaran 2005).

5.2.2. Desenlaces

5.2.2.1. Desenlaces a los 18-24 meses

5.2.2.1.1. Muerte o discapacidad grave

Calidad moderada

En el análisis *post-hoc* (Wyatt[95]) del ensayo CoolCap (Gluckman 2005) se exploraron los factores determinantes de la efectividad de la hipotermia para el tratamiento de la EHI perinatal, incluyendo la gravedad inicial de la encefalopatía según la clasificación de Sarnat.[16] El desenlace primario fue la incidencia combinada de muerte o discapacidad severa a los 18 meses (definida como GMFCS 3-5, IDM de Bayley <70 o déficit visual cortical bilateral). Los datos de seguimiento estuvieron disponibles para este análisis secundario en 218 (108 enfriados y 110 controles) de los 234 pacientes (116 enfriados y 118 controles) incluidos en el ECA original (93%). El análisis se realizó por intención de tratar. Se incluyeron 8 RN con encefalopatía leve aleatorizados por error (5 enfriados y 3 control), y en 4 pacientes no había información registrada acerca del grado inicial de encefalopatía (así, el porcentaje de pacientes evaluados para este predictor fue del 85,4%).

Las limitaciones de este trabajo residieron fundamentalmente en su diseño a posteriori, que supuso un reducido tamaño muestral de los subgrupos, lo que condicionó la consideración de su calidad como moderada. Además, el seguimiento se limitó a los 18 meses de edad.

En este estudio se observó una reducción de la incidencia de resultado desfavorable con la hipotermia tanto en niños con EHI moderada o grado 2 [28 (45%) de 62 neonatos enfriados y 39 (57%) de 69 controles] como en aquellos con encefalopatía grave o grado 3 [28 (70%) de 40 RN enfriados y 32 (91%) de 35 pacientes control].

Calidad alta

El MA más recientemente publicado sobre hipotermia terapéutica en RN con EHI (Tagin[42]) consideró siete ECA como elegibles (Gunn 1998, Gluckman 2005, Shankaran 2005, Azzopardi 2009, Zhou 2010, Simbruner 2010 y Jacobs 2011), incluyendo un total de 1.214 pacientes. La información acerca del periodo de revisión, los criterios de inclusión y exclusión, así como las intervenciones, se detallan en la Pregunta 4 de esta guía. El citado MA incluyó la evaluación del efecto de la hipotermia sobre el desenlace compuesto de muerte o discapacidad mayor a los 18-24 meses (véase definición operacional en la Pregunta 4) en dos subgrupos en función del grado inicial (en las primeras 6 horas de vida) de encefalopatía: moderada o grave. La gravedad de la encefalopatía se definió en base al examen clínico (Sarnat 1976) o el electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa), siendo este último criterio utilizado en tres de los estudios (Gluckman 2005, Azzopardi 2009 y Simbruner 2010). El trazado de fondo del EEGa se clasificó en moderadamente anormal

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

(margen superior >10 μV y un margen inferior <5 μV) o severamente alterado (margen superior <10 μV).

Este MA cumplió criterios de calidad, por cuanto comprendió una búsqueda exhaustiva, detalló los estudios incluidos y excluidos, evaluó la calidad de cada uno de los ECA elegidos, realizó control de heterogeneidad y valoró el sesgo de publicación. Las principales limitaciones del MA o los ECA incluidos en él fueron el carácter no ciego en cuanto a la intervención (sí existente en relación a la evaluación de los desenlaces), el elevado porcentaje de pacientes con hipertermia en el grupo control, así como la relativamente limitada edad de seguimiento.

Los resultados del desenlace principal en función del grado de encefalopatía en el momento de la inclusión (durante las primeras 6 horas de vida) fueron los siguientes:

- EHI moderada: RAR 16,9% (IC 95% 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), $I^2 = 0\%$.

5.2.2.1.2. Muerte

No se encontraron estudios que analizaran de forma específica las diferencias en el efecto de la hipotermia en cuanto a este desenlace entre pacientes con EHI moderada y pacientes con EHI grave.

5.2.2.1.3. Discapacidad mayor

No analizado de forma independiente en ninguno de los trabajos encontrados.

5.2.2.1.4. Parálisis cerebral

No analizado de forma independiente en ninguno de los trabajos encontrados.

5.2.2.1.5. Muerte o parálisis cerebral

No analizado de forma independiente en ninguno de los trabajos encontrados.

5.2.2.1.6. Supervivencia intacta

No analizado de forma independiente en ninguno de los trabajos encontrados.

5.2.2.2. Desenlaces a más largo plazo

Como se ha detallado en la Pregunta 4, los resultados a más largo plazo (6-8 años) de los pacientes incluidos en dos de los más relevantes ECA de hipotermia (Gluckman 2005 y Shankaran 2005) han sido recientemente publicados (Guillet 2012 y Shankaran 2012).

En el primero de estos trabajos (Guillet[89]), cuyo objetivo fue conocer la correlación entre las evaluaciones de neurodesarrollo a los 18-22 meses y los resultados funcionales a los 7-8 años en los niños supervivientes, no se encontró un efecto significativo de la hipotermia en los resultados a largo plazo, sin presentarse resultados de los subgrupos según el grado inicial de encefalopatía.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En el segundo (Shankaran[90]), se evaluaron los resultados a los 6-7 años de 190 pacientes incluidos en el ECA de Shankaran y colaboradores, siendo el desenlace principal muerte o CI <70. Como ya se ha dicho, no se encontraron diferencias en cuanto al desenlace primario entre los grupos tratado y no tratado en el análisis ajustado para centro de estudio. Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto al resultado primario, cuando se estratificó en análisis de acuerdo al grado inicial de encefalopatía:

– EHI moderada: RR 0,78 (0,61-1,01).
– EHI grave: RR 0,97 (0,77-1,22).

Este trabajo no reflejó los resultados para el desenlace «muerte o discapacidad grave» ni para ninguno de los otros desenlaces votados.

5.2.3. De la evidencia a la recomendación

5.2.3.1. 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.[42]

5.2.3.2. Balance entre beneficios y riesgos

No se encontraron estudios que analizasen 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).

5.2.3.3. Costes y uso de recursos

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

5.5.3.4. 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.

5.2.4. Decisión final sobre la fuerza y la dirección 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.[42, 95] 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.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.2.5. Resumen de la evidencia

Muerte o discapacidad grave

Calidad alta	– 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.[42, 95] – Los estimadores globales del efecto protector de la hipotermia son ligeramente superiores en el grupo de pacientes con EHI moderada que en aquellos con EHI grave.[42, 95] – En los estudios de seguimiento a más largo plazo (6-8 años), no se ha analizado sin el efecto protector de la hipotermia en cuanto al desenlace combinado muerte / discapacidad grave difiere entre los pacientes con EHI moderada versus grave.[89, 90]

Muerte, discapacidad grave, parálisis cerebral, muerte o parálisis cerebral

No existen estudios en los que se haya analizado de forma específica la diferencia en el efecto de la hipotermia en cuanto a estos desenlaces entre pacientes con EHI moderada y pacientes con EHI grave.

5.2.6. Recomendaciones

Fuerte	Se recomienda el empleo de la hipotermia en RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal tanto moderada como grave para reducir el riesgo de muerte o discapacidad grave en el neurodesarrollo a los 18-24 meses de edad.

5.2.7. Implicaciones para la investigación

Investigaciones futuras pueden ayudar a dilucidar si un enfriamiento más profundo o más prolongado pudiera acompañarse de un efecto neuroprotector más potente. Asimismo, es muy deseable el desarrollo de nuevas intervenciones a aplicar en combinación con la hipotermia, especialmente en el RN con EHI grave.

Por último, una limitación importante de los ECA de hipotermia es la dificultad en la prevención de la hipertermia descrita en los grupos control, que pudo acentuar el efecto protector asociado a la hipotermia.

Dado que la hipotermia terapéutica iniciada en las primeras 6 horas de vida constituye el tratamiento estándar para el RN con EHI moderada o grave en nuestro entorno, es muy poco probable que nuevos ensayos resuelvan con mayor precisión si la gravedad de la encefalopatía condiciona la efectividad del tratamiento con hipotermia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.3. ¿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?

5.3.1. Introducción

La presente pregunta está dirigida principalmente a dilucidar si la gradación clínica de la EHI neonatal permite la identificación de los RN con un riesgo aumentado de desenlace desfavorable y, por lo tanto, candidatos a neuroprotección mediante hipotermia.

La población a la que se refiere la pregunta es la de los pacientes de la etapa previa a la introducción de la hipotermia terapéutica o los grupos control de los ECA de hipotermia, en los que la ausencia de un tratamiento neuroprotector permite conocer la evolución de la enfermedad de acuerdo a su historia natural.

Nuestra revisión se centró en aquellos trabajos en los que se empleó la clasificación de Sarnat,[16] o sistemas basados en ella. Dicha escala constituye un barómetro sensible de la gravedad de la afectación del SNC, representa probablemente el sistema de gradación de uso más generalizado y en la mayoría de los ECA de hipotermia para la EHI perinatal se han empleado modificaciones de la misma para la inclusión de los pacientes con EHI moderada o grave. Sin embargo, a nuestro juicio, la clasificación de Sarnat presenta importantes limitaciones. El estudio original en el que se fundamenta comprendió un número muy reducido de pacientes, no existió población control ni quedan claras las edades de evaluación ni las definiciones operacionales. Por otro lado, el sistema de clasificación incluye manifestaciones del sistema nervioso autónomo, cuya evaluación en la práctica clínica es poco factible, así como el electroencefalograma convencional, prueba con una reducida disponibilidad inmediata. Por último, nuestro grupo no comparte la observación del estado de «hiperalerta» en el RN con EHI de grado leve. Un problema adicional es que la mayoría de estudios observacionales o ECA que dicen emplear la clasificación de Sarnat, en realidad utilizaron modificaciones simplificadas de esta (en las que se suprimió la valoración de la función autonómica, los reflejos oculovestibulares y/o el EEG), y dichas versiones carecen de una validación propia.

Dado que en el RN con EHI existe una estrecha ventana de oportunidad terapéutica y la hipotermia debe comenzarse durante las primeras 6 horas de vida, se trató de evaluar específicamente el significado pronóstico de la gravedad clínica de la EHI en dicho marco temporal. En la Pregunta 7 se habla del valor pronóstico de la gravedad clínica de la EHI neonatal al nacimiento y a lo largo de todo el curso de la encefalopatía aguda, hasta el alta, tanto en los pacientes manejados en normotermia como en los tratados con hipotermia.

Para responder a la pregunta planteada, nos basamos en una RS y MA actualizados de los estudios de la era pre-hipotermia acerca de la correlación entre la gravedad clínica de la EHI en el RN a término o casi a término (categorizada mediante la clasificación de Sarnat o sistemas derivados) y la mortalidad / morbilidad neurológica a largo plazo. Asimismo, se realizó un reanálisis de los datos correspondientes a los grupos control de los ECA sobre hipotermia incluidos en el MA de Tagin 2012.[42] Los motivos para no analizar

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

conjuntamente ambos grupos de estudios (pre-hipotermia y ECA de hipotermia) fueron los siguientes. (1) A diferencia de los ECA de hipotermia, en los estudios pre-hipotermia la gradación clínica de la encefalopatía no se realizó durante las primeras 6 horas de vida. (2) Los ECA de hipotermia no incluyen RN con encefalopatía leve, mientras que los estudios observacionales de la era pre-hipotermia cubren teóricamente todo el espectro de gravedad de la EHI neonatal (es decir, los grados leve, moderado y grave). (3) Como se detalla más adelante, existen limitaciones en los estudios pre-hipotermia que ponen en duda lo generalizable de los resultados. Sin embargo, en los ECA de hipotermia, tanto la inclusión de los pacientes como su seguimiento fueron más sistemáticos.

5.3.2. Desenlaces

5.3.2.1. Análisis de los estudios de la etapa previa a la introducción del tratamiento con hipotermia

Se identificó un MA (Pin 2009[96]) que investigó la relación entre la gravedad de la EHI neonatal y los desenlaces de neurodesarrollo a largo plazo. Dicho trabajo incluyó aquellos estudios de RN a término (edad gestacional superior a 36 semanas) que cumplieran los dos primeros criterios esenciales de las recomendaciones de la *International Cerebral Palsy Task Force* (MacLennan 1999[4]), es decir, encefalopatía neonatal moderada o grave y acidosis metabólica severa. De acuerdo a dilucidar los resultados de neurodesarrollo del espectro completo de pacientes con EHI perinatal, se incluyeron también los estudios de neonatos con encefalopatía leve. La búsqueda abarcó desde la fecha más temprana posible hasta marzo de 2008. De acuerdo a identificar todos los estudios relevantes publicados hasta la fecha, nuestro grupo reprodujo la estrategia de búsqueda del MA de Pin 2009 desde marzo de 2008 hasta la fecha actual. Se seleccionaron 7 estudios (McShane 1987,[97] Gray 1993,[98] Yudkin 1994,[99] Handley-Derry 1997,[100] Hallioglu 2001,[101] Carli 2004[102] y van Schie 2010[103]), en los que la gravedad de la encefalopatía se graduó mediante la clasificación de Sarnat o modificaciones simplificadas, y se correlacionó con el pronóstico neurológico a largo plazo. Todos fueron trabajos de la era pre-hipotermia, e incluyeron un total de 242 sujetos (52 con encefalopatía leve, 118 con encefalopatía moderada y 72 con encefalopatía grave). El momento de evaluación del grado de encefalopatía neonatal no se restringió en ninguno de los estudios a las primeras 6 horas tras el nacimiento.

Los resultados a largo plazo se clasificaron en dos categorías:
- Resultado adverso: muerte, parálisis cerebral o déficit cognitivo / motor superior a -2 DE.
- Resultado favorable: resultados de neurodesarrollo normales o retraso leve sin repercusión en las funciones diarias.

La edad de las evaluaciones del neurodesarrollo de los estudios fue relativamente limitada, con un seguimiento de 1 o 2 años en la mayoría de los trabajos, y sólo dos de ellos (incluyendo globalmente a 11 pacientes) con resultados hasta edades comprendidas entre los 4 y los 8 años (Yudkin 1994 y Handley-Derry 1997). Por otro lado, el porcentaje de pérdidas para el seguimiento fue elevado, y no todos los estudios describieron las características de los pacientes sin evaluación de resultados disponible, lo cual pone en cuestión la representatividad de los resultados.

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Otras limitaciones de los estudios incluidos en el MA fueron la presencia de sesgo de selección y de evaluación, dado que en muchos de los estudios el seguimiento no fue ciego. Por otro lado, la influencia de la gravedad de la encefalopatía neonatal en las decisiones de retirada del soporte vital pudo constituir un factor de confusión en el análisis de la mortalidad. Como ya se ha dicho, este MA no permitió conocer el valor pronóstico de la evaluación clínica de la EHI perinatal dentro del marco temporal de interés de las primeras 6 horas de vida.

5.3.2.1.1. Muerte o discapacidad grave

En la tabla 12 del Anexo 7.2 se presenta la meta-estimación de la proporción de pacientes con dicho desenlace en función del grado de EHI perinatal sin tratamiento con hipotermia.

Calidad moderada

El análisis del riesgo de muerte o discapacidad grave para EHI grave frente a moderada mostró un OR de 26,59 (9,49, 74,52).

5.3.2.1.2. Muerte, discapacidad grave, parálisis cerebral, parálisis cerebral o muerte

Dada la escasa representatividad de los estudios identificados, no se consideró la estimación de los riesgos de estos desenlaces desagregados.

5.3.2.2. Análisis de los grupos control de los ECA sobre eficacia del tratamiento con hipotermia

Una fuente de información acerca del significado pronóstico de la gravedad de la EHI perinatal en las primeras 6 horas de vida la constituyen los grupos control de los ECA sobre hipotermia, en los que los pacientes fueron seleccionados y randomizados dentro de dicho marco de oportunidad terapéutica. El MA más reciente (Tagin 2012[42]) incluyó 7 ECA (Gunn 1998, Gluckman 2005, Shankaran 2005, Azzopardi 2009, Zhou 2010, Simbruner 2010 y Jacobs 2011) y sus características se describen en las Preguntas 4 y 5. Debe tenerse en cuenta que el análisis incluyó exclusivamente a pacientes elegibles para hipotermia (neonatos con EHI moderada o grave), y no comprendió neonatos con encefalopatía leve que completaran todo el espectro de gravedad de la EHI perinatal. Tal como se ha comentado para los estudios de la etapa previa a la introducción de la hipotermia como tratamiento de la EHI, es importante considerar la influencia que pudo tener el grado de encefalopatía en la toma de decisiones acerca de si continuar o limitar los esfuerzos terapéuticos.

5.3.2.2.1. Muerte o discapacidad grave

En la tabla 13 del Anexo 7.2 se presenta la meta-estimación de la proporción de pacientes con dicho desenlace en función del grado de EHI neonatal de acuerdo a nuestro reanálisis de los ECA de hipotermia.

Calidad alta

El análisis del riesgo de muerte o discapacidad grave para EHI grave frente a moderada mostró un OR de 4,14 (2,40, 7,13).

La moderada discordancia observada entre los resultados de los pacientes de la era pre-hipotermia y los grupos control de los ECA de hipotermia pudo

Fecha límite para transcurrirán más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

obedecer a sesgo de selección. Se desconoce si las diferencias en el momento de la evaluación de la gravedad clínica de la encefalopatía pudieron influir en dicha discrepancia de resultados.

5.3.2.3. Muerte, discapacidad grave, parálisis cerebral, parálisis cerebral o muerte

Ni en el MA de Tagin 2012 ni en ninguno de los ECA de hipotermia incluidos en él se describen las proporciones de pacientes con dichos desenlaces desagregados en función del grado inicial de encefalopatía.

5.3.3. De la evidencia a la recomendación

5.3.3.1. 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.[42, 96] 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 auto-cumplida»).

5.3.3.2. 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.

5.3.3.3. 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.

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.3.4. 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.

5.3.4. Decisión final sobre la fuerza y la dirección 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.[42, 96] 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.

5.3.5. Resumen de la evidencia

Muerte o discapacidad grave

Calidad moderada	– En RN a término o casi término con EHI, el grado de encefalopatía durante las primeras 6 horas de vida, evaluado mediante esquemas basados en el sistema de Sarnat, se correlaciona con el riesgo de muerte o discapacidad grave. No es esperable un desenlace desfavorable en los neonatos con encefalopatía leve; en pacientes con encefalopatía grave, el riesgo de evolución adversa es muy alto; por último, los niños con encefalopatía moderada presentan desenlaces más variables.[42, 96] – La categorización clínica de la encefalopatía como moderada o grave en dicho marco temporal identifica de forma adecuada a aquellos pacientes con riesgo de desenlace desfavorable y, por tanto, candidatos a neuroprotección.[42, 96]

Muerte, discapacidad grave, parálisis cerebral, parálisis cerebral o muerte

No existen estudios relevantes en los que se haya analizado de forma independiente la correlación entre la gravedad clínica de la encefalopatía y el riesgo de cada uno de estos desenlaces.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.3.6. Recomendaciones

Fuerte	En RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, se recomienda la aplicación durante las primeras 6 horas de vida de sistemas de gradación clínica basados en la escala de Sarnat para clasificar la gravedad de la encefalopatía y la identificación de los candidatos a hipotermia terapéutica (pacientes con encefalopatía moderada o grave).

5.3.7. Implicaciones para la investigación

Dado que la hipotermia terapéutica iniciada en las primeras 6 horas de vida constituye el tratamiento estándar para el RN con EHI moderada o grave en nuestro entorno, es muy poco probable que nuevos estudios ayuden a dilucidar con mayor precisión el valor pronóstico de la categorización clínica de la EHI perinatal en ausencia de intervenciones neuroprotectoras y su papel en la selección de los pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento con hipotermia.

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

5.4.1. Introducción

En los RN a término o casi a término con EHI, la gravedad clínica de la encefalopatía se correlaciona con el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo. La hipotermia se ha mostrado efectiva en estos pacientes, y actualmente constituye el tratamiento estándar de la EHI perinatal en nuestro medio. Los objetivos de la presente pregunta fueron comparar el valor pronóstico de la gradación clínica de la EHI perinatal en las primeras 6 horas de vida entre los pacientes manejados en normotermia y los tratados con hipotermia, así como investigar el valor predictivo del curso clínico de la encefalopatía a lo largo del ingreso neonatal, tanto en los pacientes manejados en normotermia como en los enfriados.

Se identificaron como relevantes los ECA incluidos en el MA más recientemente publicado sobre hipotermia para la EHI neonatal (Tagin 2012[42]), los cuales fueron sometidos a un reanálisis *ad-hoc*, así como dos análisis secundarios de ECA de hipotermia (Gunn 2008[104] y Shankaran 2012[105]).

Hipotermia terapéutica en recién nacidos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de Práctica Clínica. Actualización a 2020. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I3S Nº 2014/0001. Fecha de publicación de esta Guía de Práctica Clínica: 2014. Fecha de publicación de esta actualización: 2020. Fecha límite de vigencia: 2020. Transcurridos más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada.

5.4.2. Desenlaces

5.4.2.1. Asociación entre la gravedad clínica de la EHI en las primeras 6 horas de vida y los desenlaces

La hipotermia terapéutica ha comportado una reducción de los riesgos asociados a la presencia de EHI moderada o grave en las primeras 6 horas de vida. La expresión numérica de este hecho la constituyen los estimadores de la reducción del riesgo en relación al tratamiento con hipotermia para cada uno de los desenlaces relevantes, presentados en las Preguntas 4 y 5 de esta guía. Como se ha dicho, para responder a la pregunta de la correlación entre la gravedad clínica de la EHI en las primeras 6 horas de vida y los desenlaces, comparando los pacientes manejados en normotermia con los tratados con hipotermia, se realizó un reanálisis de los ECA relevantes de hipotermia (Gunn 1998, Gluckman 2005, Shankaran 2005, Azzopardi 2009, Zhou 2010, Simbruner 2010 y Jacobs 2011), cuyos resultados se presentan a continuación.

5.4.2.1.1. Muerte o discapacidad mayor

En la tabla 14 del Anexo 7.2, se ofrecen las meta-estimaciones de las proporciones de pacientes con dicho desenlace en función del grado inicial de EHI, tanto para los casos tratados con hipotermia como para los controles.

Calidad moderada

En la tabla 15 del mismo Anexo 7.2, se presenta la estimación de los riesgos de muerte o discapacidad mayor para EHI grave frente a moderada en pacientes tratados con hipotermia y pacientes manejados en normotermia.

5.4.2.1.2. Muerte, discapacidad grave, parálisis cerebral, parálisis cerebral o muerte

En ninguno de los ECA de hipotermia se describen los resultados para estos desenlaces en función del grado de EHI (grave frente a moderada).

5.4.2.2. Curso clínico de la encefalopatía pasadas las primeras 6 horas y su asociación con los desenlaces

5.4.2.2.1. Muerte o discapacidad mayor

El estudio de Gunn 2008,[104] un análisis secundario de los datos del ECA CoolCap (Gluckman 2005), fue el primero en el que se analizó el efecto de la hipotermia sobre el valor pronóstico del curso de la encefalopatía, evaluada clínicamente mediante los criterios de Sarnat (Sarnat 1976), entre las horas previas a la randomización y el día 4. De los 234 pacientes del ensayo original, la información acerca del desenlace primario (que fue la incidencia combinada de muerte o discapacidad severa a los 18 meses) estuvo disponible en 218 (93%). Por otro lado, 31 pacientes fallecieron antes del día 4 y en 10 pacientes faltaron datos. Así, para el análisis de los cambios en la gravedad de la encefalopatía entre el inicio y el día 4, así como su valor predictivo, fueron evaluados 177 pacientes (correspondientes al 75% de la población del ensayo), incluyendo a 7 pacientes con encefalopatía leve.

Calidad moderada

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Los principales factores que limitaron la calidad de este estudio fueron su diseño *a posteriori*, la aleatorización por error de un pequeño número de neonatos con encefalopatía leve, el relativamente elevado número de pacientes no evaluados por fallecimiento, falta de datos neonatales o de seguimiento, así como la corta edad de evaluación del neurodesarrollo. Además, debe tenerse en cuenta que la presencia de encefalopatía grave persistente pudo ser un criterio de limitación del esfuerzo terapéutico y, por tanto, ser causa más que predictor de muerte.

De acuerdo a este estudio, el tratamiento con hipotermia no afectó significativamente al grado de EHI en el día 4. En el análisis ajustado por grupos de tratamiento, el grado de encefalopatía en el día 4 se mostró predictivo de los resultados de neurodesarrollo a largo plazo [OR encefalopatía grave o moderada frente a leve o ausente = 5,7 (3,3-9,9)].

De los 53 pacientes de ambos grupos (hipotermia y control) con EHI grave al día 4, todos menos 3 del grupo hipotermia presentaron una evolución desfavorable. La mayoría (>75%) de los 46 niños de ambos grupos con encefalopatía leve o estado neurológico normal al día 4 sobrevivieron sin discapacidad. Entre los niños con EHI moderada al día 4, significativamente más niños enfriados presentaron un desenlace favorable (31/45 versus 12/33; $P = 0,006$).

Existe también un análisis secundario (Shankaran 2012[105]) del ECA NICHD NRN (Shankaran 2005) en el que se examinó la evolución de la encefalopatía durante los primeros 3 días y al alta, así como su relación con los resultados de neurodesarrollo a largo plazo. El ECA original incluyó 208 RN (102 hipotermia y 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, el tamaño muestral para este análisis *post-hoc* fue 204 (101 hipotermia y 103 control). Se empleó el examen neurológico de Sarnat modificado, que se aplicó en las primeras 6 horas, a las 24, 48, 72 horas, así como al alta. El desenlace principal fue muerte o discapacidad moderada o grave a los 18-22 meses. Los análisis se ajustaron por centro participante y también se comparó el tratamiento con fármacos que pueden influir en el examen neurológico (anticonvulsivantes, analgésicos/sedantes, bloqueantes neuromusculares) entre pacientes recibiendo hipotermia y controles, sin que se encontraran diferencias. Además de las pérdidas mencionadas, para cada momento de evaluación hubo escasos pacientes sin examen neurológico, pero un número creciente de niños fallecidos para cada momento de evaluación.

Calidad moderada

Como limitaciones a la calidad del estudio, están su naturaleza *post-hoc* y el hecho de que no se distinguió entre encefalopatía leve y estado neurológico completamente normal. Por otro lado, al igual que en otros estudios similares, la encefalopatía grave persistente pudo ser un criterio de limitación del esfuerzo terapéutico, actuando como factor de confusión para el desenlace «muerte».

Los neonatos que recibieron hipotermia mostraron encefalopatía menos severa a las 24 horas [OR = 0,44 (0,25-0,77)] y a las 48 horas [OR = 0,49 (0,28-0,87)]. Sin embargo, los grupos fueron comparables en cuanto a la gravedad de la encefalopatía a las 72 horas [OR = 0,65 (0,38-1,14)] y al alta [OR = 0,58 (0,22-1,54)].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En los modelos de regresión logística controlando para grupo de tratamiento y grado de encefalopatía en el momento de la aleatorización, el grado de encefalopatía a las 72 horas mostró ser el predictor más significativo de muerte o discapacidad [OR encefalopatía moderada *versus* leve o ausente = 9,15 (2,85-29,39), OR encefalopatía grave *versus* leve o ausente = 59,95 (14,61-245,96)]. La persistencia de encefalopatía significativa (moderada o severa) al alta fue infrecuente, ocurriendo en 19 de 143 casos (13,2%). Dicha condición asoció un riesgo aumentado de evolución desfavorable [OR = 8,47 (1,76-40,88)]. En niños sin encefalopatía significativa al alta, la presencia de signos neurológicos alterados (hipertonía, puños cerrados, movimientos anormales, ausencia de reflejo nauseoso y reflejo tónico asimétrico del cuello) incrementó el riesgo de muerte o discapacidad [OR = 2,69 (1,09-6,67)]. Asimismo, la necesidad de alimentación por sonda o gastrostomía se asoció a un mayor riesgo de evolución desfavorable [OR = 8,55 (2,73-26,82)]. No obstante, la sensibilidad de dichas alteraciones al alta para predecir evolución desfavorable fue baja.

5.4.2.2.2. Muerte, discapacidad mayor, parálisis cerebral, parálisis cerebral o muerte

No existen estudios que hayan evaluado la correlación entre el curso clínico de la EHI neonatal, con y sin hipotermia, y cada uno de estos desenlaces a largo plazo.

5.4.3. De la evidencia a la recomendación

5.4.3.1. 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.[42, 104, 105] 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»).

5.4.3.2. 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.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.4.3.3. 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).

5.4.3.4. 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.

5.4.4. Decisión final sobre la fuerza y la dirección 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.[42, 105, 106] 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.

5.4.5. Resumen de la evidencia

Muerte o discapacidad grave

Calidad moderada	– En RN a término o casi término con EHI, el grado de encefalopatía sigue siendo predictivo en la era de la hipotermia terapéutica.[42, 104, 105] – La recuperación del estado neurológico parece acelerarse en los pacientes enfriados, aunque la hipotermia no modifica el grado de encefalopatía a las 72 horas de vida. – El grado de encefalopatía a las 72 horas muestra una elevada capacidad predictiva de muerte o discapacidad a largo plazo, tanto en pacientes manejados en normotermia como en pacientes tratados con hipotermia. – La persistencia de encefalopatía grave a las 72 horas de vida se asocia generalmente a un pronóstico desfavorable. – En pacientes sometidos a hipotermia, la presencia de EHI moderada al ingreso que persiste a las 72 horas se asocia a un pronóstico más favorable que en pacientes manejados en normotermia.[42, 105, 106]

Muerte, discapacidad grave, parálisis cerebral, parálisis cerebral o muerte

No existen estudios que hayan evaluado la correlación entre el curso clínico de la EHI neonatal, con y sin hipotermia, y cada uno de estos desenlaces a largo plazo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.4.6. Recomendaciones

Fuerte	En RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, tratados o no con hipotermia, se recomienda la utilización de la gradación clínica de la encefalopatía a las 72 horas como herramienta predictiva del riesgo de muerte o discapacidad grave.

5.4.7. Implicaciones para la investigación

Dado que la hipotermia terapéutica constituye el tratamiento estándar para el RN con EHI moderada o grave en nuestro entorno, es muy poco probable que nuevos estudios ayuden a responder con mayor precisión esta pregunta, a excepción de análisis adicionales de los ECA publicados o estudios de seguimiento a más largo plazo.

5.5. ¿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 morbimortalidad neurológica?

5.5.1. Introducción

La EHI perinatal está asociada con elevadas tasas de muerte y discapacidad en todo el mundo. Aunque el tratamiento con hipotermia ha reducido estas tasas, como hemos visto, esa reducción dista de ser óptima. Ciertos fármacos administrados al RN con EHI en el «periodo ventana» de daño podrían aumentar la neuroprotección, bien extendiendo esta «ventana», bien actuando sinérgicamente con la hipotermia (siguiente pregunta de esta guía). Gran parte de la investigación actual en neuroprotección en EHI está enfocada en estudios preclínicos y ensayos clínicos con algunas drogas, con la esperanza de que la combinación de distintas terapias pueda mejorar los resultados neuroprotectores de la hipotermnia. Es importante, además, realizar estudios de farmacocinética y de seguridad con estos fármacos, dado que cualquier substancia administrada en el periodo neonatal puede ser tóxica en el cerebro inmaduro.

5.5.2. Tratamientos farmacológicos

Se han encontrado 5 artículos para tres tratamientos farmacológicos: 2 para el alopurinol (uno de ellos es una revisión cochrane que incluye 3 ECAs) y el otro una ampliación de seguimiento de dos de los ECAs incluidos en el MA, 2 para la EPO y 1 para el fenobarbital.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.5.2.1. Tratamiento con alopurinol (ALO)

Chaudhari 2008.[106] Es una RS cochrane que incluye 114 pacientes procedentes de 3 ECA (Gunes 2007[107] Van Bel 1998[108] y Benders 2006[109]). Los estudios incluidos tienen ligeras diferencias en la pauta de administración del ALO (Van Bel 1998 y Benders 2006: 20 mg/kg ALO en las primeras 4 horas y 2ª dosis de 20 mg/kg 12 h después; Gunes 2007: 20 mg/kg en las primeras 2 horas, la segunda 12 h después y posteriormente cada 12 horas y durante 3 días).

Los características del grupo de pacientes incluidos difieren también en algunos aspectos, a destacar:

- El número (11/11, 17/15 y 30/30 para el número de casos/controles de los estudios de Van Bel 1998, Benders 2006 y Gunes 2007, respectivamente).
- El comparador, que en el caso de Benders 2006 y Gunes 2007 es un placebo, no así en el de Van Bel 1998 (no hay).
- El ciego en la administración del ALO se produce en el caso de Benders 2006 y Gunes 2007, no así en el de Van Bel 1998.
- El grado de EHI de los pacientes y el modo de clasificarla: Benders 2006, establece el criterio de EHI grave según aEEG (brote supresión, continuo de bajo voltaje o plano). El resto de estudios incluyen pacientes, con EHI leve-moderada-grave (Gunes 2007, Van Bel 1998), dónde un 30-40% corresponden al grupo de EHI moderada – grave.
- Los estudios de Van Bel 1998 y Benders 2006 no tienen seguimiento más allá del periodo neonatal y el de Gunes 2007 llega al menos al año de vida.

Kaandorp 2012.[110] Es una ampliación del seguimiento de los estudios de Van Bel 1998 y Benders 2006 que incluye a 54 pacientes que tuvieron EHI moderada – grave y que son seguidos durante una media de 5 años y 5 meses (SD de 1 año y 2 meses).

5.5.2.1.1. Muerte neonatal

La RS del ALO (Chadhari 2008[106]) incluye el *outcome* conjunto la variable combinada «muerte durante el periodo neonatal y la infancia», por lo que se ha preferido analizar los datos por separado de los 3 ECAs incluidos (Van Bel 1998, Benders 2006 y Gunes 2007) para este desenlace. Accediendo a los datos del artículo original, en el estudio de Benders 2006, se puede asegurar que 22 de 23 fallecimientos se producen en el periodo neonatal, al igual que en el de Van Bel se puede hacer en 3 de los 5 casos que recibieron ALO y en todos (5/5) del estudio de Gunes 2007. En el resto de los casos el fallecimiento se pudo producir en el periodo neonatal o algo ligeramente después.

Calidad baja

Resumen de los fallecimientos en periodo neonatal (tratados *vs* no): Benders 2006 (13/17 frente a 10/15), Van Bel 1998 (2/11 frente a 5/11), Gunes 2007 (3/30 *vs* frente a 3/30).

No hay diferencias en el desenlace de muerte en el periodo neonatal.

5.5.2.1.2. Muerte en los primeros dos años de vida

No se encuentran diferencias en el metanálisis de los 3 ECAs (RR 0.92, CI 95% IC 95% 0,59 a 1,45) si bien los estudios de Van Bel 1998 y Benders 2006 sólo registran el periodo neonatal y Gunes 2007 llega a un mínimo de 12 meses. En la ampliación del seguimiento los estudios de Van Bel 1998 y Benders 2006

Calidad baja

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

del artículo de Kaandorp 2012 hasta la edad de los 4-8 años encuentra una tendencia a menor mortalidad en el grupo tratado con ALO en el subgrupo de EHI leve-moderada (25% *vs* frente a 59%; p = 0,053).

5.5.2.1.3. Muerte o discapacidad grave

Dos estudios recogen este desenlace (Gunes 2007 y Kaandorp 2012). Gunes 2007 lo hace a la edad de 18-21 meses y no encuentra diferencias (RR 0,73, CI 95% IC 95% 0,41 a 1,30). Kaandorp 2012 no encuentra diferencias a la edad de 4 – 8 años, si bien, aquellos con EHI leve-moderada (excluidos los casos más graves según el EEGa) tratados con ALO sí que parecen tener menor muerte-discapacidad grave (RR 0.40 CI 95% IC 95% 0,17 a 0,94). Calidad baja

5.5.2.1.4. Desenlace parálisis cerebral grave / discapacidad grave

Gunes 2007 no encuentra diferencias (8/28 ALO frente a 12/28 control), ni tampoco Kaandorp 2012 (0/16 grupo ALO frente a 1/17 grupo control, p = 0,36). Calidad baja

5.5.2.1.5. Desenlace parálisis cerebral grave

Gunes 2007 no encuentra diferencias (6/58 ALO frente 11/58 grupo control) ni tampoco Kaandorp 2012 (1/28 ALO frente a 1/26). Calidad baja

5.5.2.1.6. Morbilidad neonatal

a) Convulsiones neonatales: el MA (Chadhari 2008) no encuentra diferencias (RR 0,93 IC 95% 0,75 a 1,16). Calidad baja

b) Alteraciones en la neuroimagen: un estudio (Benders 2006) señala este desenlace sin encontrar diferencias en los hallazgos con ecografía en el periodo neonatal temprano (RR 1,12 IC 95% 0,81 a 1,55), ni en los de la RM realizada en los supervivientes (RR 1,88 IC 95% 0,56 a 6,31). Calidad baja

5.5.2.1.7. Desenlace supervivencia intacta

Gunes 2007 y Kaandorp 2012 aportan este dato sin encontrar diferencias. Calidad baja

5.5.2.1.8. Desenlace coste efectividad

No se ha identificado ningún estudio con ALO que evalúe este resultado específicamente.

5.5.2.1.9. Desenlace efectos adversos

No evaluado de manera conjunta en el MA.

5.5.2.2. Tratamiento con eritropoyetina recombinante humana (EPO)

Se han encontrado dos artículos, si bien la administración de la EPO en uno de ellos se producen en el intervalo de las primeras 48 horas de vida:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica: su vigencia no ha sido revisada.

Zhu C., 2009.[111] Es un estudio randomizado aleatorizado, controlado y ciego (para la evaluación de los *outcomes* de las variables, pero no para el tratamiento). Las dosis utilizadas son de 300 U/kg/dosis/día en un grupo de 47 RN y de 500 U/kg/dosis/día en otro grupo de 29 RN durante 2 semanas. El grupo control es de 82 RN y no recibe placebo. La administración de la primera dosis de EPO se produce en cualquier momento en las primeras 48 horas con una mediana de 20 horas para la dosis de 300U/kg y de 24 h para la dosis de 500U/kg de EPO. Incluye pacientes con EHI moderada – grave. El seguimiento es hasta los 18 meses de vida.

Calidad moderada

Elmadhdy H., 2010.[112] Es un ensayo controlado, randomizado aleatorizado, no ciego para la administración del tratamiento, sí para la evaluación de los resultados. Se incluyen pacientes con EHI leve – moderada. Las dosis de EPO utilizadas son de 2500 U/kg/dosis vía subcutánea, 5 dosis, una cada día, iniciada la primera en las 6 primeras horas de vida. Se establecen tres grupos: 15 EHI-EPO, 15 EHI-no EPO, 15 sanos. El seguimiento se realiza hasta los 6 meses de vida.

Calidad baja

5.5.2.2.1. Muerte neonatal

Ningún estudio hace referencia a este desenlace de forma aislada, si bien el de Zhu 2009 señala 2/76 *vs* frente a 3/82 fallecimientos en el grupo tratado con EPO frente al control, por lo que no hay diferencias en el desenlace de muerte en el periodo neonatal.

Calidad moderada

5.5.2.2.2. Muerte en los primeros dos años de vida

Tanto Zhu 2009 con un seguimiento hasta los 18 meses como Elmahdy 2010 hasta los 6 meses, no encuentran diferencias en este desenlace. En el estudio de Zhu 2009 no hay tampoco diferencias para este desenlace entre las dos dosis de EPO utilizadas.

Calidad moderada

5.5.2.2.3. Muerte o discapacidad grave

Sólo el estudio de Zhu 2009 da este desenlace de forma combinada, siendo menor en el grupo de EPO (RR 0,62, IC 95% 0,41 a 0,94). Desglosando el desenlace entre aquellos con EHI moderada y grave, las diferencias existían para aquellos con EHI moderada (RR 0,26, IC 95% 0,09 a 0,76), pero no para la grave (RR 0,67, IC 95% 0,30 a 1,52). En este mismo estudio, al comparar las dos pautas de EPO, no hubo diferencias.

Calidad moderada

5.5.2.2.4. Desenlace parálisis cerebral grave / discapacidad grave

Zhu 2009 señala menor discapacidad moderada-grave en el grupo tratado con EPO (RR 0,59, IC 95% 0,38 a 0,93), sin diferencias para las dos pautas utilizadas. Atendiendo al grupo con MDI < 70, éste es menor en los tratados con EPO (RR 0,56, IC 95% 0,3 a 1,08) (p=0,048).

Calidad moderada

Elmahdy 2010, en las evaluaciones realizadas a los 6 meses de vida, encuentra menos test patológicos (Denver II) y exploraciones neurológicas patológicas: 27% frente a 7%, respecto a los controles (p = 0,03).

Calidad baja

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.5.2.2.5. Desenlace parálisis cerebral grave

Zhu 2009 encuentra una tendencia de menor parálisis cerebral en el grupo tratado con EPO (RR 0,51, IC 95% 0,23 a 1,11) alcanzando diferencias estadísticamente significativas para el subgrupo con EHI moderada (RR 0,23, IC 95% 0,04 a 1,47) (p = 0,039). Tampoco hay diferencias entre las dos pautas de EPO. Calidad moderada

5.5.2.2.6. Morbilidad neonatal

a) Convulsiones neonatales: Elmahdy 2010 encuentra menor incidencia de crisis a las 72 horas y 5 días en el EEG de los niños tratados con EPO. Calidad baja

b) Alteraciones en la neuroimagen: Elmahdy 2010 no encuentra diferencias.

c) Alteraciones en el examen clínico: Zhu 2009 encuentra mejores exámenes neurológicos en las escalas de Thompson evaluadas a los 7 días de vida (puntuaciones más bajas) y en los test NBAS a los 14 y 28 días de vida (puntuaciones más altas) en el grupo tratado con EPO, tanto en una pauta como en la otra.

5.5.2.2.7. Supervivencia intacta

No se ha identificado ningún estudio con EPO que evalúe este resultado específicamente.

5.5.2.2.8. Coste efectividad

No se ha identificado ningún estudio con EPO que evalúe este resultado específicamente.

5.5.2.2.9. Efectos adversos

Tanto Elmahdy 2010 como Zhu 2009 señalan la ausencia de efectos adversos el grupo tratado con EPO. En el estudio de Zhu 2009, el grupo control tuvo niveles de hemoglobina y reticulocitos inferiores a las 2 semanas de vida.

5.5.2.3. Tratamiento con fenobarbital (FB)

Se ha encontrado un artículo:

Singh D., 2005.[113] Estudio controlado aleatorizado, ciego a la evaluación de los resultados, pero no a la administración del tratamiento. No hay placebo. Incluye a 25 RN en el grupo de tratamiento frente a 20 en el control. Se administra 20 mg/kg de fenobarbital en las primeras 6 horas de vida. Los pacientes del grupo control reciben tratamiento con FB si tenían crisis (aunque en la discusión se destaca que siempre después de las 6 horas de vida). Incluye a pacientes con EHI leve, moderada y grave, aunque realizan un análisis *post-hoc* para el grupo de EHI moderada-grave. El seguimiento se limita a los 3 meses.

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.5.2.3.1. Desenlace muerte neonatal

Aunque el estudio de Singh no establece la edad de muerte de los pacientes, se puede inferir que son en periodo neonatal, sin diferencias entre el grupo tratado con FB y el control. En un análisis *post-hoc,* que restringe el análisis a los casos de EHI moderada-grave, encuentra menor muerte neonatal con un RR 0,21 (0,05-0,87). p = 0,01 — Calidad baja

5.5.2.3.2. Desenlace muerte en los primeros dos años de vida

El único dato de muerte dado por Singh 2005 es el de muerte al alta, que es el incorporado en el desenlace anterior. — Calidad baja

5.5.2.3.3. Desenlace muerte o discapacidad grave

El desenlace combinado sólo se señala para el momento de alta por Singh 2005 y no encuentra diferencias (RR 0,73 IC 95% 0,42 a 1,30). — Calidad baja

5.5.2.3.4. Desenlace parálisis cerebral grave / discapacidad grave

Singh 2005 no encuentra diferencias ni al alta ni a los 3 meses. — Calidad baja

5.5.2.3.5. Desenlace parálisis cerebral grave

Singh 2005 no encuentra diferencias. — Calidad baja

5.5.2.3.6. Morbilidad neonatal

a) Convulsiones neonatales: el artículo de Singh 2005 señala menos incidencia de convulsiones (sin EEG) en el grupo tratado con FB (RR 0,20 IC 95% 0,05 a 0,84). — Calidad baja

b) Alteraciones en la neuroimagen: no se ha identificado ningún estudio con FB que evalúe este resultado específicamente.

c) Alteraciones en el examen clínico: asumiendo que el alta de los pacientes se produce en el periodo neonatal (este dato no es posible asegurarlo del artículo), no se encuentran diferencias en el artículo de Singh 2005.

5.5.2.3.7. Desenlace supervivencia intacta

Singh 2005 no encuentra diferencias entre ambos grupos a la edad de 3 meses (14/20 *vs* frente a 8/17, p = 0,15). — Calidad baja

5.5.2.3.8. Desenlace coste efectividad

No se ha identificado ningún estudio con FB que evalúe este resultado específicamente.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.5.2.3.9. Desenlace efectos adversos

En el estudio de Singh 2005 no hay efectos adversos asociados al FB (se estudió exclusivamente la necesidad de ventilación y la disfunción multiorgánica). Calidad baja

5.5.2.4. Otros tratamientos farmacológicos

No se han encontrado artículos que respondan a la pregunta formulada para otros tratamientos farmacológico, incluidos el topiramato y el xenon.

5.5.3. De la evidencia a la recomendación

5.5.3.1. Calidad de la evidencia

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. Calidad baja

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.[106-110]

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.[110] Calidad baja

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.

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.[111] Calidad moderada

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.

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.[114] Calidad baja

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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.

5.5.3.2. Balance beneficio-riesgo

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 dónde 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.

5.5.3.3. Costes y usos 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.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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

5.5.3.4. 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.

5.5.4. 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.[106, 110, 113] La administración de EPO sí que ha mostrado beneficios en algún estudio a corto plazo,[111, 112] 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.

5.5.5. Resumen de la evidencia

Calidad baja	La administración de ALO en las primeras 6 horas de vida en el RN con EHI moderada – grave no disminuye la tasa de muerte aislada o la combinada muerte o discapacidad grave, si bien pudiera existir una reducción de ambos desenlaces en el grupo de RN con EHI moderada.[107-111]
Calidad baja	La administración de altas dosis de EPO (2500 U/kg) en el RN con EHI leve-moderada en las primeras 6 horas de vida reduce la incidencia de convulsiones neonatales y mejora el neurodesarrollo a corto plazo.[113]
Calidad moderada	La administración de EPO en las primeras 48 horas de vida no reduce la mortalidad aislada en el RN con EHI moderada-grave, 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).[112]
Calidad baja	La administración de FB en las primeras 6 horas de vida en el RN con EHI moderada-grave no reduce la muerte o discapacidad a corto plazo, aunque podría reducir el número de convulsiones neonatales.[114]

5.5.6. Recomendaciones

✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI moderada o grave, se sugiere no usar alopurinol en las primeras 6 horas de vida, para reducir la muerte o la discapacidad a corto o medio plazo.
Débil	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI moderada o grave, se sugiere no usar fenobarbital en las primeras 6 horas de vida, para reducir la muerte o la discapacidad a corto o medio plazo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.5.7. Implicaciones para la investigación

Son necesarios ECA multicéntricos controlados y aleatorizados, ciegos, que permitan determinar el efecto de los distintos fármacos sobre la mortalidad y el neurodesarrollo a largo plazo en RN con EHI moderada y grave. Estos ensayos, en cualquier caso, deberían realizarse en conjunción con el tratamiento con hipotermia.

En los tratamientos analizados en esta guía, estaría justificado hacer ECAs con más pacientes, dado que son tratamientos cuya eficacia biológica ha sido demostrada en estudios preclínicos y experimentales de animales, y existe cierta evidencia de beneficio en otros grupos de pacientes neonatales

Dado el elevado número de tratamientos que podrían ser utilizados como terapia coadyuvante con la hipotermia, es necesario establecer una secuencia ordenada a partir de ensayos experimentales que permita seleccionar de la forma más eficiente posible aquellos con más probabilidad de éxito en las últimas fases de los ECA. En este sentido, sería deseable una red multinacional que coordinara los potenciales ensayos terapéuticos y que difundiera aquellos tratamientos que no han sido exitosos en las fases más iniciales de su aplicación para ganar en eficiencia.

La utilización de criterios de inclusión sencillos, con pautas homogéneas de administración de los tratamientos y evaluaciones de la discapacidad con pruebas similares, facilitaría la comparación de resultados en futuros MA. Los RN con EHI moderada o grave serían los candidatos a participar en estos ECA ante la evidencia existente que la hipotermia terapéutica es beneficiosa en este grupo de pacientes. Dadas las limitaciones existentes por la estrecha «ventana terapéutica» en este grupo de niños, por debajo de las 6 horas después del nacimiento, sería recomendable establecer estrategias que permitan informar a los padres antenatalmente sobre la posibilidad de aplicar estas terapias en el caso de ser necesario.

5.6. ¿La combinación de hipotermia con otros tratamientos farmacológicos como el topiramato, EPO, alopurinol o 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?

5.6.1. Introducción

Como ya señalábamos en la pregunta anterior, la combinación de distintas terapias con el tratamiento con hipotermia puede mejorar los resultados obtenidos con ella en niños con EHI perinatal. A la hora de valorar la posible toxicidad de estos fármacos, debemos considerar que la hipotermia puede modificar la excreción de numerosos fármacos y sus metabolitos.

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.6.2. Desenlaces

Se han encontrado solamente dos estudios que contestan al desenlace «efectos adversos» evaluados en el periodo neonatal. Uno para el topiramato[114] y otro para la EPO.[115]

Filippi 2010.[114] En este estudio se incluyen 27 casos (entre 2007-2009) que reciben tratamiento con topiramato (TP) e hipotermia (HT) y 27 con sólo hipotermia (grupo histórico entre 2004-2007). Ambos grupos reciben HT y establecen dos subgrupos, uno con enfriamiento entre 32-34ºC y en otro entre 30-33ºC. Los casos reciben TP entre 3-5 mg/k/dosis/día en dos pautas diferentes (5-3-3 mg/k o 5-5-5 mg/k). La primera dosis se administra en las primeras 6 horas de vida. Los pacientes se distribuyen de la siguiente forma: 15 (HT 30-33ºC), 12 (HT 32-34ºC), 10 (HT 30-33ºC + TP 5-5-5), 1 (HT 30-33ºC + TP 5-3-3), 6 (HT 32-34ºC + TP 5-5-5), 10 (HT 32-34ºC + TP 5-3-3).

Wu YV 2012.[115] Es un ensayo clínico en fase I sobre EPO, no ciego con escalada de dosis que incluye a 24 pacientes. La primera dosis la reciben en las primeras 24 horas. Las siguientes cada 48 h hasta un máximo de 6 dosis. Sólo el 38% reciben las 6 dosis. Los pacientes se distribuyen de la siguiente forma: 3 casos (250 U/kg/dosis), 6 casos (500 U/kg/dosis), 7 casos (1.000 U/kg/dosis), 8 casos (2.500 U/kg/dosis).

En ambos grupos pudieron haberse incluido pacientes con EHI leve.

5.6.2.1. Desenlace muerte neonatal

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente. En el estudio de seguridad para el TP[114] no hubo más muertes en el grupo que recibió TP y en el de la EPO[115] no hubo muertes asociadas al tratamiento.

5.6.2.2. Desenlace muerte en los primeros dos años de vida

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente.

5.6.2.3. Desenlace muerte o discapacidad grave

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente.

5.6.2.4. Desenlace parálisis cerebral grave / discapacidad grave

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente.

5.6.2.5. Desenlace parálisis cerebral grave

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente.

5.6.2.6. Morbilidad neonatal

a) Convulsiones neonatales: no se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente. Calidad muy baja

b) Alteraciones en la neuroimagen: el estudio del TP[115] no encuentra diferencias en las lesiones en la RM entre el grupo tratado con TP frente al no tratado.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y se vigilará la necesidad de revisada.

5.6.2.7. Desenlace supervivencia intacta

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente.

5.6.2.8. Desenlace coste efectividad

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente.

5.6.2.9. Desenlace efectos adversos

No se ha encontrado mayor incidencia de efectos adversos en los dos estudios de seguridad para el TP y la EPO.[114]	Calidad muy baja
No se ha encontrado mayor incidencia de efectos adversos en los dos estudios de seguridad para el TP y la EPO.[115]	Calidad baja

5.6.3. De la evidencia a la recomendación

5.6.3.1. 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.

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 muy 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 2010[114]), 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 (30-33ºC frente a 32-34ºC) y son poco extrapolables a la práctica clínica en la actualidad, ya que el rango diana es 33-34ºC. 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 2012[115]). 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.	Calidad baja

5.6.3.2. Balance beneficio-riesgo

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[114, 115] señalan que son seguros.

Para tratamiento más de 5 años tras la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.6.3.3. Costes y usos 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.

5.6.3.4. 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.

5.6.4. 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.

5.6.5. Resumen de la evidencia

Calidad muy baja	No existen diferencias entre los efectos adversos de los niños con EHI tratados con hipotermia y TP o EPO frente a los no tratados con estos fármacos.[114, 115]
Calidad baja	No hay diferencias en los hallazgos en las pruebas de imagen de niños tratados con hipotermia y TP frente a los tratados sólo con hipotermia.[114, 115]

5.6.6. Recomendaciones

✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal moderada o grave se sugiere en el momento actual no usar ningún tratamiento farmacológico de forma coadyuvante con el tratamiento con hipotermia, para reducir la muerte o la discapacidad.

5.6.7. Implicaciones para la investigación

Son necesarios ensayos clínicos multicéntricos, controlados, aleatorizados, ciegos y con una potencia suficiente para dilucidar el efecto de los distintos fármacos de forma concomitante con el tratamiento con hipotermia sobre la mortalidad y el neurodesarrollo a largo plazo en recién nacidos con EHI moderada y grave.

Existen algunos tratamientos cuya eficacia biológica ha sido demostrada en estudios preclínicos y experimentales de animales y existe cierta evidencia de beneficio en otros

Horizonte superior a 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

grupos de pacientes neonatales, por lo que sería deseable su inclusión en estudios de farmacocinética y seguridad. De la misma forma, tratamientos como la EPO o topiramato, que apuntan evidencia de seguridad, son potenciales candidatos para ser incluidos en ensayos multicéntricos que determinen desenlaces de muerte y discapacidad a largo plazo.

Dado el elevado número de tratamientos que podrían ser utilizados como terapia coadyuvante con la hipotermia, es necesario establecer una secuencia ordenada a partir de ensayos experimentales en el laboratorio y en animales que permita seleccionar de la forma más eficiente posible aquellos con más probabilidad de éxito en las últimas fases de los ensayos clínicos. En este sentido, sería deseable una red que coordinara los potenciales ensayos terapéuticos y que difundiera aquellos tratamientos que no han sido exitosos en las fases más iniciales de su aplicación, para ganar en eficiencia.

La utilización de criterios de inclusión sencillos, con pautas homogéneas de administración de los tratamientos y evaluaciones con test de la discapacidad similares facilitaría la comparación de resultados en futuros metanálisis. Los RN con EHI moderada o grave serían los candidatos a participar en estos ensayos, ante la evidencia existente que la hipotermia terapéutica es beneficiosa en este grupo de pacientes. Dadas las limitaciones existentes por la estrecha «ventana terapéutica» en este grupo de niños, por debajo de las 6 horas después del nacimiento, sería recomendable establecer estrategias que permitan informar a los padres antenatalmente sobre la posibilidad de aplicar estas terapias en el caso de ser necesario.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.7. ¿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?

5.7.1. Introducción

Las convulsiones electrográficas son frecuentes en neonatos con EHI y su tratamiento es controvertido. Existe un impacto potencial de que dichas crisis subclínicas conlleven un peor desenlace en términos de muerte o discapacidad moderada-grave o epilepsia durante el desarrollo.

Para responder a esta pregunta se seleccionaron 4 artículos. Tres no consideraron la hipotermia como terapia neuroprotectora en los RN con EHI, por lo que no se respondería de manera directa a la pregunta (Evans 2007,[116] Van Rooij 2010[117] y Singh 2005[113]). El cuarto estudio sí respondió de manera directa a la pregunta (Wusthoff 2010[118]).

5.7.2. Desenlaces

5.7.2.1. Mortalidad o discapacidad grave

Evans DJ[116] realizó una RS evaluando el efecto del tratamiento con anticonvulsivantes en niños con asfixia perinatal sobre las variables muerte o discapacidad grave del desarrollo neurológico a los 12 meses o más (combinación de parálisis cerebral, retraso del desarrollo (CI<70), ceguera). Esta RS incluyó 7 estudios aleatorizados y controlados. No se registraron diferencias significativas en las tasas de discapacidad grave del desarrollo neurológico, entre los grupos experimentales y de control (Goldberg 1986, Ruth 1991, Hall 1998) (RR típico 0,61; IC 95% 0,30 a 1,22). Sólo un estudio incluido en la revisión (Hall 1998) encontró una reducción significativa del riesgo relativo del resultado combinado de discapacidad grave del desarrollo neurológico o muerte en el grupo tratado con fenobarbital (RR 0,30; IC del 95%: 0,10 a 0,93). El metanálisis, que combinó los resultados de estos tres estudios, tampoco reveló diferencias significativas en el riesgo del resultado combinado de muerte o discapacidad grave del desarrollo neurológico (RR 0,78; IC del 95%: 0,49 a 1,23). Calidad baja

No obstante, todos los estudios incluidos tenía insuficiencias metodológicas, como: escaso tamaño muestral, pérdidas significativas posteriores a la asignación al azar (23% en Hall, 13% en Kuzemko, 3% en Goldberg), posibles sesgo de intervención concomitante y evaluación de resultados sin cegamiento, por lo que la validez de estos resultados es limitada.

5.7.2.2. Mortalidad

Sólo un estudio prospectivo ha examinado indirectamente esta cuestión, al ser su objetivo dilucidar la incidencia y el momento de las convulsiones en neonatos a término consecutivos con EHI que reciben hipotermia corporal total (Wusthoff 2011[118]). Este estudio incluyó solo 26 pacientes, 18 de los cuales (69,2%) recibieron drogas antiepilépticas. El pequeño tamaño muestral no permitió conocer si la presencia de convulsiones agrava el riesgo de muerte. Calidad muy baja

La RS (Evans DJ[116]), que incluía 7 ECA en RN mayores de 37 semanas de edad gestacional con asfixia perinatal, no encontró diferencias significativas entre las tasas de mortalidad de los grupos experimentales y de control en los cinco estudios que compararon barbitúricos con el tratamiento estándar: RR 1,13; IC 95% 0,59 a 2,17 (Goldberg 1986; Hall 1998; Ruth 1991; Singh 2004; Vargas-Origel 2004). Calidad baja

El ECA de Singh D.[113] refiere que la administración de fenobarbital durante las primeras 6 h de vida en pacientes asfícticos no reduce la mortalidad al alta (5/20 frente a 3/15, RR = 1,33 (0,36 a 4,92 IC 95%). Calidad baja

En el estudio de Van Rooij[117] se aleatorizaron los pacientes en dos grupos: A, RN con crisis clínicas y subclínicas (n = 19) y B, RN con crisis clínicas (n = 14). La mortalidad fue menor en el grupo A que en el grupo B. En el A, 13 de 19 pacientes sobrevivieron y 6 fallecieron en el periodo neonatal (32%). En el grupo B, 7 de 14 sobrevivieron y 7 pacientes fallecieron en el periodo neonatal (50%). El RR de fallecer en el grupo A fue 0,63 (0,27 a 1,47). No obstante, de este estudio no puede extraerse resultados crudos exclusivamente para crisis eléctricas. Calidad baja

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.7.2.3. Parálisis cerebral

No se ha identificado ningún estudio que evalúe este resultado específicamente

5.7.2.4. Discapacidad moderada grave

En la RS de Evans DJ[116] tampoco se registraron diferencias significativas en las tasas de discapacidad grave del desarrollo neurológico entre los grupos experimentales y control: RR típico 0,61; IC 95%: 0,30 a 1,22 (Goldberg 1986; Ruth 1991; Hall 1998). Como señalábamos anteriormente, sólo el estudio de Hall 1998 mostró una disminución del desenlace combinado de muerte o discapacidad.

Calidad baja

El segundo ECA de baja calidad, es un estudio aleatorizado, controlado de Singh[113] con el objetivo de determinar si la administración de fenobarbital en las primeras 6 horas de vida en RN ≥ 34 semanas con EHI disminuye los resultados adversos. Para ello se administró fenobarbital 20mg/kg IV a 25 RN con convulsiones clínicas. Grupo control de 20 pacientes. Define «discapacidad» como: alteración neurológica al alta (tono anormal, función cortical alterada y anomalías neonatales persistentes en los reflejos). Los resultados muestran una reducción del desenlace de discapacidad de 6/20 (30%) en el grupo de tratamiento frente a 9/17 (53%) en el grupo control: RR 0,57 (IC 95% 0,25- 1,27).

Calidad baja

5.7.2.5. Convulsiones clínicas o eléctricas

El único estudio que incluye como tratamiento la hipotermia en los pacientes con EHI moderada-grave es el estudio prospectivo no aleatorizado de Wusthoff CJ.[118] Este estudio determina la incidencia y el momento de aparición de las crisis eléctricas detectadas mediante EEG convencional (inicio 9,1± 5.75 horas). Incluye una muestra representativa pequeña (n = 26). Se trataron 18 pacientes con antiepilépticos (69,2%) durante la hipotermia y se administró fenobarbital a 10 (38,5%) por sospecha de convulsiones clínicas antes de monitorizar a los pacientes con EEG. De estos 10, 7 tenían crisis eléctricas. Se detectaron crisis eléctricas en 17 (65,4%) pacientes y electro-clínicas en 9 (34,6%). En 4 (15,4%) se apreció estado epiléptico. Encontraron que 65% RN a término tenían crisis eléctricas durante o inmediatamente después del tratamiento. Concluyen que la hipotermia no afecta en la incidencia de aparición de convulsiones, ya que su incidencia en esta cohorte coincide con la descrita en la literatura del 22-64% en niños no tratados con hipotermia (Murray DM 2006; Shankaran 2005; Gluckman PD 2005). Dado el escaso tamaño muestral no se pudo apreciar si existía una correlación entre la presencia de crisis y lesión cerebral en la RNM.

Calidad baja

La RS de Evans DJ[116] valora el control de las crisis convulsivas como desenlace secundario, dos estudios compararon el fenobarbital *vs* control e informaron de las tasas de crisis convulsivas durante el periodo neonatal (Hall 1998; Vargas-Origel 2004); ninguno de ellos encontró diferencias significativas en las tasas. Goldberg 1986 comparó tiopental *vs* control e informó de: A) la proporción de RN que sufrieron crisis convulsivas durante los tres primeros días de vida, y B) a los tres días de vida. N*o* se apreciaron diferencias significativas (RR = 1,03; IC del 95% 0,74 a 1,44 y RR = 1,06; IC del 95% 0,40 a 2,77, respectivamente). Vela 1987 al comparar fenobarbital con fenitoína refirió tasas

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de la Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

similares de crisis convulsivas durante la primera semana. Kuzemko 1972 no encontró diferencias significativas en la proporción de niños que sufrieron crisis convulsivas después de los tres días de vida en los neonatos tratados con hidrato de cloral o con diazepam después del nacimiento. Todos estos estudios tienen un tamaño muestral muy pequeño (menor de 40 pacientes).

De los estudios incluidos en la RS, sólo Hall 1998 realizó una adecuada ocultación de la asignación, y ningún estudio utilizó un placebo. Sólo los estudios de Vela 1987 y Kuzemko 1972 fueron cegados. En los cinco estudios que no cegaron al cuidador existe el sesgo potencial asociado a las intervenciones concomitantes (Goldberg 1986; Hall 1998; Ruth 1991; Singh 2004 y Vargas-Origel 2004).

Van Rooij[117] analizó el efecto del tratamiento (reducción de la duración de las crisis y disminución del daño cerebral en RNM a los 4-10 días) sobre las crisis subclínicas detectadas mediante aEEG en RN mayores de 37 semanas con EHI diagnosticada según criterios de Sarnat y Sarnat. Los pacientes no fueron tratados con hipotermia y se aleatorizaron en dos grupos, A (19 RN con crisis clínicas y subclínicas) y B (14 RN con crisis clínicas). Se inició el tratamiento según el protocolo: 1º fenobarbital, 2º midazolam, 3º lidocaína, 4º clonazepam, 5º piridoxina, 6º otros, si bien entre 2003-2005 la lidocaína fue el tratamiento de elección de segunda línea. De los 33 RN incluidos, 26 (78%) recibieron tratamiento con midazolam como 2ª línea. En el grupo A, 11 (58%) tenían EHI moderada y 8 (42%) grave. En el grupo B, 7 (50%) tuvieron EHI moderada y 7 (50%) grave. Las pérdidas fueron del 7%. Aunque la duración (media±DE) de las crisis fue menor en el grupo A (196±340 min) respecto del B (503±1.084 min), no fue estadísticamente significativa. La duración de las crisis fue mayor en los pacientes que presentaron EHI grave frente a EHI moderada, pero sin significación estadística. Un estado epiléptico estuvo presente en 12/19 (63%) pacientes del grupo A y en 10/14 (71%) del grupo B. El número total de fármacos antiepilépticos <3 en el grupo A fue de 5/19 (26%) y en el grupo B de 7/14 (50%). El número de pacientes con ≥ 3 fármacos en el grupo A fue 14/19 (74%) y en el grupo B, 7/14 (50%). No hubo significación estadística. Aunque los pacientes que tenían mayor gravedad de EHI presentaron una mayor duración de las crisis, las diferencias no fueron significativas. Se realizó una RMN en 26 pacientes (79%), 15 en el grupo A y 11 en el grupo B, a los 4-10 días de vida. La gravedad del daño en RMN fue establecida mediante un escore que puntuaba el daño en GB, BPCI, SB (puntuación mínima 0; máxima 11). En ambos grupos la media fue de 4; RR 1,36 (0,79 a 2,35). .

Calidad baja

Concluyen que hay una tendencia a la reducción de la duración de las crisis (clínicas y subclínicas detectadas con EEGa) *cuando son tratada*s. A pesar de sus datos, sugieren que la detección precoz de las crisis eléctricas y clínicas y su tratamiento precoz disminuirían el daño cerebral.

El segundo ECA (Singh [113]) es un estudio aleatorizado, controlado, en el que el diagnóstico de convulsión fue clínico. Como segundo desenlace valoran la presencia de convulsiones 2 (8%) frente a 8 (40%); RR = 0,20; IC 95% 0,05 a 0,84; OR = 0,13; IC 95% 0,01 a 0,83. También las valoraron en el subgrupo de EHI moderada-grave: 2 (10%) frente a 8 (47%); RR = 0,21 [0,05 a 0,87]. En este estudio la administración de fenobarbital las primeras 6 h de vida en pacientes asfícticos disminuye la incidencia de convulsiones.

Calidad baja

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía original y su vigencia no ha sido revisada.

5.7.3. De la evidencia a la recomendación

5.7.3.1. Calidad de la evidencia[113, 116-118]

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.

5.7.3.2. 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).

5.7.3.3. 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.

5.7.3.4. Valores y preferencias de los pacientes

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.7.4. 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.

5.7.5. Resumen de la evidencia

Calidad baja	En RN con EHI no tratados con hipotermia, la administración de anticonvulsivantes no afecta a la mortalidad o a la discapacidad moderada grave.[113, 116, 117]
Calidad baja	En RN con EHI no tratados con hipotermia, el tratamiento de las crisis eléctricas disminuye su duración y se desconoce si esto podría relacionarse con menor daño a largo plazo.[118]

5.7.6. Recomendaciones

Débil	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI no tratados con hipotermia terapéutica, ante la presencia de crisis eléctricas, se sugiere administrar fármacos anticonvulsivantes.
✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI significativa tratados con hipotermia terapéutica, se sugiere administrar fármacos anticonvulsivantes si existen crisis eléctricas mantenidas.

5.7.7. Implicaciones para la investigación

Se precisan estudios aleatorizados, controlados, enmascarados adecuadamente y con una adecuada potencia (tamaño muestral) que examinen si el tratamiento de las crisis eléctricas tiene un impacto beneficioso o no sobre la morbimortalidad neurológica en neonatos con EHI en tratamiento con hipotermia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.8. ¿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?

5.8.1. Introducción

La inducción y el mantenimiento del neonato con EHI en hipotermia pueden producir estrés o disconfort, lo que implica que es un imperativo ético aliviarlo. De aquí que la mayoría de directrices internacionales recomienden la sedoanalgesia en estos recién nacidos (Azzopardi 2009;[34] Hoehn 2008[119]). Se ha evidenciado en modelos animales que el estrés y/o dolor pueden contrarrestar los beneficios neuroprotectores de la hipotermia y que estos fármacos parecen tener propiedades neuroprotectoras, pero no se ha evidenciado en recién nacidos.

Para responder a esta pregunta se seleccionaron dos artículos: el primero es un ECA (Simbruner 2010[37]) que responde a la pregunta seleccionada de forma indirecta; y el segundo artículo (Ángeles 2005[120]) es un estudio no aleatorizado, retrospectivo, de baja calidad, donde no se aplica la hipotermia como tratamiento terapeútico.

5.8.2. Desenlaces

5.8.2.1. Muerte o discapacidad grave

El ECA europeo de Simbruner 2010[37] evaluó la eficacia de la hipotermia *versus* la normotermia. Como primer resultado consideraron 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). El RAR fue de 31,8% (IC 95% 15,2% a 48,4%); la RRR 38,4% (IC 95% 18,4% a 58,5%) y el ORa (ajustado por gravedad de EHI): 0,21 (IC 95% 0,09 a 0,54); y un NNT de 4 (IC 95% 3 a 9). En cuanto a la muerte o discapacidad grave a los 18-21 meses en niños con EHI grave, el ORa (ajustado por gravedad de EHI) fue de 0,17 (IC 95% 0,05 a 0,57). El riesgo basal o riesgo de muerte o discapacidad grave en el grupo control fue del 83% (en niños con EHI graves del 90,7%).

Calidad muy baja

En este ECA, ambos grupos de pacientes tratados o no con hipotermia recibieron morfina en infusión continua (0,1 mg/kg/4 horas) o fentanilo a dosis equivalente. Los autores argumentan que de forma indirecta la administración de estos sedonalgésicos podría haber disminuido el NNT en comparación con otros ECA de hipotermia (ver preguntas 3 y 4 de esta guía, donde se analiza el NNT de los diferentes ECA que evalúan el tratamiento con hipotermia en niños con EHI). Los autores no hacen referencia a la dosis administrada de fentanilo, al tiempo de administración de los opioides o si se administraron con otros fármacos. Las pérdidas fueron del 10%. También cabe destacar la presencia en la cohorte de un alto porcentaje de pacientes nacidos fuera de los centros participantes. Esto implica un alto riesgo basal y podría condicionar una sobreestimación del efecto (hipotermia) respecto a otros estudios, que, de esta forma, no estaría en relación con la sedación. Por último, no existe enmascaramiento en la intervención, aunque sí en la valoración del resultado.

Hasta encontrar más de 5 años después de la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su algoritmo ha sido revisada.

Existe otro estudio no aleatorizado de Ángeles 2005[120] que evalúa este aspecto. Se trata de un estudio retrospectivo que compara la clínica, neuroimagen (RMN) cerebral y resultados a largo plazo entre los 3 y 12 meses en RN asfícticos tratados con opioides frente a los no tratados. Es un estudio con una muestra pequeña y no utiliza hipotermia como tratamiento neuroprotector. En el estudio se incluyen 17 RN que recibieron opioides y 35 que no. Entre los RN que recibieron opioides se incluyen tanto fentanilo como morfina a diferentes dosis e intervalos (están especificadas por los autores, ver tabla resumen). Ningún RN recibió a la vez bolos y perfusión continua de opioides. Los resultados mostraron que los RN que recibieron opioides en la primera semana de vida tenían puntuaciones de RNM cerebral más bajas (menos evidencia de daño) en todas las regiones del cerebro comparado con los que no recibieron este tratamiento. Este hallazgo presentaba significación estadística en todas las zonas valoradas. En cuanto al seguimiento, los tratados tenían mejores resultados del PCPCS (Pediatric Cerebral Performance Category Scale) y en las evaluaciones neuromotoras que los no tratados. Estas medidas podrían ser una medida indirecta del desenlace de discapacidad grave incluido en esta pregunta. Como limitaciones, cabe señalar el tiempo de seguimiento corto y el escaso tamaño muestral. Además ninguno de los pacientes fue tratado con hipotermia.

Calidad baja

5.8.2.2. Mortalidad

En el ECA de Simbruner 2010[37] el ORa (ajustado por gravedad de EHI) de muerte en los tratados con hipotermia fue de 0,48 (IC 95% 0,21 a 1,13). El riesgo de muerte en grupo control fue 57%. Nuevamente estos resultados son inferiores a los de otros ECA de hipotermia en los que no se empleó de manera sistemática la sedación en todos los pacientes.

Calidad muy baja

5.8.2.3. Parálisis cerebral

En el ECA de Simbruner 201[37] la OR (ajustada por gravedad de EHI) para parálisis cerebral discapacitante fue de 0,21 (IC 95% 0,06 a 0,67), con una tasa de parálisis cerebral discapacitante del 47,6% en el grupo control. Estos resultados son inferiores a los de otros ECA de hipotermia en los que no se empleó de manera sistemática la sedación en todos los pacientes Por otro lado, los resultados de Ángeles 2005 señalados previamente apoyan de forma indirecta el posible efecto beneficioso de la sedación sobre este desenlace.

Calidad muy baja

5.8.2.4. Convulsiones

En el ECA de Simbruner 2010[37] un 27,4% de los pacientes en hipotermia (17/62) presentaron menos convulsiones clínicas comparado con los de normotermia 31/63 (49,2%), diferencia estadísticamente significativa. En cambio no hubo diferencias en el número de crisis eléctricas registradas en EEG convencional o en el EEG integrado por amplitud ni en el número de anticonvulsivantes administrados. La diferencia en convulsiones clínicas y por consiguiente en uso de anticonvulsivantes ha podido influir en los resultados (aunque es poco probable). Estos resultados son mejores que los observados en los otros ECA de hipotermia en los que no se empleó de manera sistemática la sedación en todos los pacientes.

Calidad muy baja

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.8.3. De la evidencia a la recomendación

5.8.3.1. 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.[37]
Calidad Baja	La sedación con opioides en RN con EHI disminuye el riesgo de daño cerebral en estos pacientes.[120]

5.8.3.2. 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 33-34ºC sin sedación adecuada podría considerarse no ético por el malestar que esta intervención puede producir.

5.8.3.3. 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.

5.8.3.4. 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.

5.8.4. Decisión final sobre la fuerza y la dirección 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.[120] Esta evidencia además es de carácter indirecto.[37] 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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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.

5.8.5. Resumen de la evidencia

Calidad baja	La sedación con opioides en RN con asfixia *no tratados con hipotermia* disminuye el riesgo de muerte o discapacidad grave.[120]
Calidad muy baja	La sedación con derivados opioides en RN con asfixia *tratados con hipotermia* disminuye el riesgo de muerte, discapacidad grave o la combinación de ambas, así como la gravedad del daño apreciado mediante RM cerebral.[37]

5.8.6. Recomendaciones

✓	Se sugiere la sedación rutinaria con derivados opioides, tipo morfina o fentanilo, en los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI tratados con hipotermia para disminuir el estrés y el malestar asociado al enfriamiento corporal, así como posiblemente aumentar el efecto neuroprotector de la hipotermia.

5.8.7. Implicaciones para la investigación

Se necesitan más estudios que evalúen el estrés y malestar asociado a la hipotermia terapéutica, así como el impacto de ambos sobre la estabilidad fisiológica y la morbimortalidad neurológica. También es preciso conocer si el empleo de derivados opiodes de manera sistemática en niños con EHI tiene un efecto neuroprotector. Se recomienda que los estudios que evalúen la eficacia neuroprotectora de la hipotermia señalen esta variable y ajusten los resultados por esta variable.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6. Estudios pronósticos

Preguntas para responder:

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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

6.1.1. Introducción

Una de las herramientas diagnósticas principales en los niños con EHI es el electroencefalograma integrado por amplitud o EEGa. Su facilidad de aplicación e interpretación a pie de cuna del paciente por parte del personal de la unidad neonatal le ha convertido en monitorización indispensable en las unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, el patrón oro de la monitorización de la actividad cerebral sigue siendo hoy el electroencefalograma convencional. Walsh 2011[121] recientemente revisaba la evidencia que sustenta el empleo del electroencefalograma convencional en niños con EHI, señalando alguno de sus problemas, como son la dificultad de contar con un neurofisiólogo 24 horas al día para interpretar los registros a pie de cuna del paciente. Los autores concluyen que los recién nacidos con EHI con trazados del EEG normales o levemente alterados tienen un desarrollo normal entre el 78 y el 100% de los casos, mientras que los pacientes con trazados anómalos tienen un desarrollo adverso en la práctica totalidad de los casos.

Calidad muy baja

Para responder a la pregunta planteada, los autores de esta guía hemos decidido centrarnos en analizar el valor pronóstico del EEGa en pacientes con EHI tratados o no con hipotermia, ya que consideramos que es la herramienta pronóstica inicial actualmente empleada en la mayoría de unidades neonatales de nuestro entorno europeo.

La búsqueda bibliográfica inicial identificó un total de 51 artículos, de los que se excluyeron 28 por no ser relevantes para la pregunta planteada (ver material metodológico para detalles de la selección de la literatura y elaboración

de esta pregunta 11*).* Entre los artículos incluidos existía un MA (Spitzmiller 2007[25]) que analizaba el valor pronóstico del EEGa en pacientes no tratados con hipotermia. En él se incluían 8 estudios publicados entre 1996 y 2005 (Eken 1995,[27] Toet 1999,[122] Ter Horst 2004,[123] Hellstrom Westas 1995,[124] al Naqeeb 1999,[125] Thornberg 1994,[126] van Rooij 2005,[127] Shalak 2003[128]), con un total de 529 pacientes con EHI evaluados. El EEGa fue registrado en el primer día de vida aunque a diferentes horas de vida entre los estudios. La evaluación de los pacientes se realizó hasta los 24 meses de edad e incluyó la escala de Griffiths (anormal si menor o igual a 85) y de parálisis cerebral según criterios de Hagberg. Los resultados del MA sobre capacidad predictiva de muerte neonatal o discapacidad moderada o severa grave de un EEGa alterado en RN con EHI son S 91% (IC 95% de 87 a 95), E 88% (IC 95% 84 a 92), CPP 10,1 (IC 95% 5,5 a 18), CPN 0,09 (IC 95% 0,06 a 15), VPP 86,9%, VPN 92,2% y exactitud 91,7%. Existen, sin embargo, varias limitaciones en este MA. Su calidad es muy baja, ya que no se ha realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva, no se detallan los artículos excluidos y no se evalúa de manera individual la calidad de los artículos incluidos de una manera fácilmente identificable para el lector (en estos criterios de evaluación de calidad se mezclan además algunos metodológicos, como otros clínicos del momento de colocación del EEGa). Además, los criterios de inclusión no son claros, como tampoco lo es la clasificación en normal o anómala del EEGa, ni la definición de seguimiento adverso. Existe una marcada heterogeneidad entre el momento de registro del EEGa y el seguimiento que oscila desde los 5 días post alta hasta los 18 meses. En cuanto a la relación directa con la pregunta planteada no aparecen los desenlaces claves votados por el grupo de: epilepsia, muerte primeros dos años, parálisis cerebral, parálisis cerebral grave y la variable combinada muerte o parálisis cerebral. Por último, no se diferencia entre el valor pronóstico del EEGa en diferentes momentos de vida del RN. Esto es importante en la valoración clínica del paciente.

Dada la gran heterogeneidad existente en este MA, las limitaciones metodológicas y la no diferenciación en diferentes horas de vida, el grupo elaborador de esta guía decidió analizar por separado cada uno de los estudios incluidos en él, además de incorporar aquellos trabajos posteriores a su publicación. Con esto se realizó un nuevo MA que se empleó para dar respuesta a los 4 desenlaces votados por el grupo, diferenciando en pacientes tratados y no tratados con hipotermia. Para la realización del metanálisis original de esta pregunta se consideraron todos los trabajos sobre el valor pronóstico del EEGa 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. En cada uno de los artículos evaluados se consideró un EEGa alterado cuando el paciente presentaba alguno de los siguientes registros: brote-supresión o trazados de muy bajo voltaje, como el trazado continuo de bajo voltaje o el trazado plano (isoeléctrico). Para el MA final se consideraron 14 artículos: Eken 1995,[27] Ter Horst 2004,[123] Hellstrom Westas 1995,[124] al Naqeeb 1999,[125] Thornberg 1994,[126] van Rooij 2005,[127] Shalak 2003,[128] Shany 2006,[129] Ancora 2009,[130] Ancora 2011,[131] Hallberg 2009,[132] Thoresen 2010,[133] Shankaran 2011,[134] Gucuyener 2012.[135] El resto de trabajos pre seleccionados[138-163] fueron des-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

echados tras su lectura completa, por no cumplir los criterios de inclusión (ver Anexo 4 del material metodológico para detalles específicos sobre la realización de este MA).

6.1.2. Desenlaces

Todos se respondieron empleando el MA original elaborado por el grupo autor de esta guía. Los listados de los trabajos incluidos en cada franja horaria, así como cifras de verdaderos/falsos positivos y negativos se encuentran en el material metodológico de esta pregunta.

Calidad alta

Para el cálculo de las probabilidades preprueba para cada uno de los desenlaces señalados se emplearon datos extraídos del reciente MA de hipotermia publicado en el año 2012 por Tagin.[42] Según éste, tenemos una prevalencia de muerte en niños con EHI moderada o grave no tratados con hipotermia de muerte de 35,12%, discapacidad grave 38,69%, retraso en el desarrollo de 34,71%, parálisis cerebral de 31,28%, y muerte o discapacidad de 63,17%. En niños tratados con hipotermia estas prevalencias fueron: 26,23% de muerte, 26,26% de discapacidad grave, 22,76% de retraso en el desarrollo, 19,37% de parálisis cerebral y de 47,88% de muerte o discapacidad.

6.1.2.1. Muerte o discapacidad moderada/grave

Tras realizar el MA desglosado observamos como la capacidad predictiva del EEGa varía con las horas de vida del paciente. Para el desenlace de muerte o discapacidad moderada/grave observamos como esta capacidad es máxima a las 24 horas de vida en pacientes no tratados con hipotermia, alcanzando probabilidades postprueba próximas al 98%, en este momento (97,5%, IC 95% 80 a 95,2%). En las siguientes horas de vida, la capacidad predictiva del EEGa se mantiene estable, con valores postprueba en torno al 95% (tabla 1 del Anexo 7.2). Es importante señalar como este valor pronóstico se encuentra presente desde las 6 horas de vida en este grupo de pacientes.

Por otro lado, en pacientes tratados con hipotermia la capacidad predictiva máxima para el desenlace de muerte-discapacidad moderada/grave se alcanza a las 48 horas de vida (probabilidad postprueba de 96,9%, IC 95% 81,7 a 99,6%), manteniéndose estable a partir de este momento. En comparación con los RN no tratados con hipotermia se observa cómo a las 6 horas de vida la capacidad predictiva del EEGa es baja (tabla 1 del Anexo 7.2.).

6.1.2.2. Muerte primeros 2 años de vida

Para la predicción de muerte observamos cómo en pacientes no tratados con hipotermia la máxima probabilidad postprueba positiva se alcanza a las 24 horas (79,8%, IC 95% 53,9 a 93%, tabla 2) En pacientes tratados con hipotermia esta probabilidad fue máxima a las 36 horas de vida (65,1%, IC 95% 47,2 a 79,5) Los datos son imprecisos y por tanto de calidad moderada (ver tablas GRADE) Al igual que para el desenlace muerte/discapacidad, la capacidad predictiva es alta a las 6 horas en pacientes no tratados con hipotermia pero baja en los pacientes tratados (ver Tabla 2 del Anexo 7.2.).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.1.2.3. Parálisis cerebral

Para el análisis del desenlace de parálisis cerebral, nos encontramos que existen muchos menos pacientes incluidos que en los desenlaces anteriores (tabla 3). Esto impide sacar conclusiones sobre el valor pronóstico del EEGa en niños no tratados con hipotermia, donde observamos que el valor parece máximo a las 6 horas de vida, pero no tenemos datos a las 36, 48 y 72 horas, para confirmar este aspecto. En niños tratados con hipotermia nuevamente el máximo valor pronóstico del EEGa es a las 48 horas (probabilidad postprueba de 51,9%, IC 28,1 a 87,1) (ver tabla 3 del Anexo 7.2.).

6.1.2.4. Discapacidad moderada/grave

Para discapacidad moderada grave, nuevamente la interpretación de resultados es más complicada, debido al escaso número de pacientes para cada hora de vida. Observamos quepara este desenlace la máxima capacidad predictiva del EEGa se obtiene a las 36 horas de vida, tanto en pacientes tratados como no tratados con hipotermia (tabla 4). Contrariamente a lo que ocurre en el resto de desenlaces, a las 6 horas el EEGa tiene mayor capacidad predictiva en niños tratados con hipotermia que en niños sin este tratamiento (ver tabla 4 del Anexo 7.2.).

6.1.2.4. Epilepsia

No se ha analizado de manera independiente en ninguno de los artículos encontrados.

6.1.3. De la evidencia a la recomendación

6.1.3.1. 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.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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.

6.1.3.2. 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).

6.1.3.3. 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.

6.1.3.4. 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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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 bebé 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…».*

6.1.4. Decisión final sobre la fuerza y la dirección 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.

6.1.5. Resumen de la evidencia

6.1.5.1. Muerte o discapacidad moderada/grave (MA propio)[27, 123-135]

Calidad alta	El EEGa predice muerte o discapacidad desde las 6 horas de vida en niños no tratados con hipotermia. La capacidad predictiva existe en los niños tratados con hipotermia, pero es mucho menor.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Calidad alta	La hipotermia altera la capacidad predictiva del EEGa, de manera que, ante un EEGa alterado, hasta las 48 horas de vida no se obtienen probabilidades postprueba positiva similares entre pacientes tratados y no tratados con hipotermia. La probabilidad postprueba máxima se alcanza a las 24 horas de vida en los niños sin hipotermia y a las 48 horas en niños con hipotermia. Para predecir muerte o discapacidad, la rentabilidad diagnóstica del EEGa es máxima a las 24 horas de vida en niños no tratados con hipotermia. Esta capacidad predictiva se mantiene similar a las 36 y 48 horas de vida. En niños tratados con hipotermia, la rentabilidad diagnóstica del EEGa es máxima a las 48 horas de vida en niños tratados con hipotermia y se mantiene similar a las 72 horas de vida.

6.1.5.2. Muerte (MA propio)[27, 123-135]

Calidad baja	El EEGa predice muerte desde las 6 horas de vida en pacientes no tratados con hipotermia.
Calidad muy baja	El EEGa predice muerte desde las 6 horas de vida en pacientes tratados con hipotermia.
Calidad alta	Para predecir muerte, el mejor momento para interpretar los resultados del EEGa es a las 24 horas de vida en niños no tratados con hipotermia (aunque se mantiene bastante similar a las 36 y 48 horas de vida, disminuyendo algo a las 72 horas de vida), y a las 36 horas de vida en niños tratados con hipotermia (se mantiene bastante similar a las 48 y 72 horas de vida). Esto es similar a lo que ocurre con el desenlace combinado de muerte o discapacidad. Para predecir ausencia de muerte el momento de máxima rentabilidad diagnóstica es a las 24 horas de vida en pacientes no tratados con hipotermia, y a las 36 en pacientes tratados.

6.1.5.3. Parálisis cerebral (MA propio)[27, 123-135]

Calidad muy baja	El EEGa es predictivo de parálisis cerebral en las primeras 6 horas de vida en pacientes tratados y no tratados con hipotermia.
Calidad muy baja	La máxima diferencia entre la probabilidad preprueba y postprueba se alcanza a las 48 horas de vida en los niños tratados con hipotermia. No existen datos de este apartado por separado de estudios sin hipotermia para las 48 y las 72 horas, por lo que no sabemos si existe o no diferencia en este aspecto. En pacientes sin hipotermia la capacidad predictiva de PC no parece relacionarse con las horas de vida (de hecho es máxima a las 6 horas). Esto se puede deber a la existencia de un solo estudio con datos de este desenlace por separado.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.1.5.4. Discapacidad moderada/grave (MA propio)[27, 123-135]

Calidad muy baja	La máxima diferencia entre la probabilidad preprueba y postprueba positiva se alcanza a las 36 horas de vida en los niños tratados y no tratados con hipotermia. La máxima diferencia entre la probabilidad preprueba y postprueba negativa se alcanza a las 36 horas de vida en los niños no tratados con hipotermia, pero a las 6 horas de niños tratados con hipotermia (un solo estudio, y no queda clara la razón).

6.1.6. Recomendaciones

Débil	Se sugiere el empleo del EEGa como herramienta pronóstica en el RN con EHI en las primeras 6 horas de vida. La OR diagnóstica es de 30,69 (IC 95% 10,09 a 93,31) para muerte/discapacidad en pacientes no tratados con hipotermia y de 12,74 (IC 95% 3,24 a 50,16) en niños tratados con hipotermia.
Fuerte	Se recomienda el empleo del EEGa como herramienta pronóstica de muerte o discapacidad grave en el RN con EHI a partir de las 6 horas de vida. Este valor pronóstico en horas de vida está retrasado en RN tratados con hipotermia, frente a los no tratados con esta terapia: el máximo valor se obtuvo a las 24 horas en niños no tratados con hipotermia (probabilidad postprueba para muerte/discapacidad de 97,5%, IC 95% 93,3 a 99,1%) y a las 48 horas en niños tratados con hipotermia (probabilidades postprueba de 96,9%, IC 95% 81,7 a 99,6%).

6.1.7. Implicaciones para la investigación

El número de pacientes valorados con EEGa tratados con hipotermia todavía es escaso. Futuros trabajos que evalúen la capacidad predictiva deberían incluir pacientes con esta terapia, evaluados en diferentes momentos de vida y con seguimiento neurológico a largo plazo. Así mismo, los resultados son expresados de forma muy heterogénea; área bajo la curva ROC, otros aportando sólo sensibilidad y especificidad. En el presente son necesarios estudios riguroso en los que se incluya una evaluación formal del desarrollo a largo plazo. Es importante que los trabajos incluyan el porcentaje de paciente que fallece por limitación terapéutica, para poder valorar mejor la capacidad predictiva del EEGa en todos los desenlaces que incluyan muerte.

Se debe explorar en futuros estudios el potencial impacto en su estrés parental de la monitorización de la actividad electrocortical mediante el EEGa durante el cuidado intensivo de su hijo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.2. En pacientes con EHI tratados y no tratados con hipotermia, ¿cuál es el valor pronóstico de la resonancia magnética cerebral?

6.2.1. Introducción

La ecografía cerebral es la primera prueba de neuroimagen que se realiza a cualquier RN con EHI por su disponibilidad a pie de cuna/incubadora y su accesibilidad. En el RN con EHI permite descartar otras patologías, así como orientar en qué momento se ha producido el daño hipóxico-isquémico y monitorizar en el tiempo las lesiones. La resonancia magnética (RM) cerebral, a diferencia de la ecografía cerebral, ofrece una mejor visualización de las lesiones, determinando su localización, extensión y gravedad de forma más exacta y permite la detección de mielina. Por eso esta técnica de imagen constituye el patrón oro para el estudio de la lesión cerebral en el RN con EHI. Para responder a la pregunta planteada, los autores de esta guía decidimos analizar el valor pronóstico de la RM cerebral en pacientes con EHI tratados o no con hipotermia, ya que consideramos que esta es la herramienta pronóstica actualmente empleada en la mayoría de neonatos con EHI. Aunque en la última década se han desarrollado numerosas modalidades de RM (estudios volumétricos, tractografía…), la presente revisión se centra en aquellas que son empleadas en la práctica clínica de nuestro entorno. Basándonos en este criterio, se ha analizado el valor pronóstico de las secuencias convencionales T1 y T2, la secuencia potenciada en difusión y la espectroscopia de hidrógeno.

Calidad muy baja

Existen dos MA uno sobre los valores de Coeficiente de Difusión Aparente (CDA) (Coats 2009[164]) y uno de biomarcadores en RM cerebral en encefalopatía neonatal (Thayyil 2010[165]).

El MA de Thayyil[165] sobre la utilidad pronóstica de los biomarcadores de RM en la encefalopatía neonatal incluye 32 estudios (30 prospectivos y 2 retrospectivos), seleccionados entre 1990 y 2008 en RN no tratados con hipotermia (El Ayouty 2007, Gire 2008, Rutherford 1998, Biagioni 2001, Mercuri 2000, Jyoti 2006, Belet 2004, Van Schie 2007, Leisjer 2007, Ricci 2006, Barnett 2002, Kuenzle 1994, Hunt 2004, Shanmugalingam 2006, Amess 1999, Robertson 1999, L´Abee 2005, Penrice 1996, Boichot 2006, Shu 1997, Kadri 2003, Cheong 2006, Roelants-Van Rijn 2001, Robertson 2011, Zarifi 2002, Brissaud 2005, Peden 1993, Barkovich 1999, Hanrahan 1999, Meyer-Whitte 2008, Khong 2004). Este MA incluye, entre otros biomarcadores analizados, la valoración de las secuencias convencionales T1/T2 de RM: sistemas de puntuación de la gravedad de la lesión, rátios de intensidad de señal, alteración de la señal de la FLIC. Se excluyen pacientes de menos de 35 semanas de EG y con un seguimiento inferior a los 12 meses. Los resultados del metanálisis sobre capacidad predictiva de muerte neonatal o discapacidad grave de una RM realizada en el primer mes de vida son S 91% (IC 95% de 87% a 94%) E 51% (45 a 58%) CPP 1,71 (1,36 a 2,17) CPN 0,25 (0,16 a 0,37). La consistencia entre estudios fue baja. Como el valor pronóstico puede

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

depender de la edad a la que se realiza la RM, en este MA se analiza por separado la capacidad predictiva de la RM precoz realizada entre el 1º-7º día (6 estudios) S 0,84 (0,73 a 0,93) I2 = 24,6%; E 0,86 (0,70 a 0,95) I2 = 21,8% y la de la RM tardía, realizada entre el 8 y 30 día (5 estudios): S 0,99 (0,95 a 1) I2 0%; E 0,53 (0,41 a 0,64) I2 = 68,1%. Desafortunadamente este metanálisis no aporta los CPP, CPN ni OR.

En cuanto a los resultados predictivos de los biomarcadores empleados en la RM, sólo se analiza el desenlace muerte o discapacidad. El biomarcador más preciso según este MA es el cociente Cociente Lactato/NAA medido en GG basales o tálamo. Punto de corte (mediana y rango): 0,29 (0,24 a 0,40) S0,82 (0,74 a 0,89) E0,95 (0,88 a 0,99) LHR+7,84 (3,99 a 15,42) LHR-0,27 (0,18 a 0,39) DOR 45,56 (17,59 a 118,01) Q (SE) 0,88 (0,03) AUC (SE) 0,94 (0,03) Inconsistencia especificidad 0% Chi cuadrado 6,27, gl 9 Inconsistencia sensibilidad 20,1% Chi cuadrado 11,27, gl 9. Para el ADC, el punto de corte (mediana y rango) empleado para predecir muerte o discapacidad es 0,60 (0,55 a 0,90) S 0,66 (0,52 a 0,79) E 0,64 (0,35 a 0,87) LHR+1,19 (0,48 a 2,93) LHR-0,56 (0,22 a 1,4) OR diagnóstica de 2,24 (0,4 a 12,47) área bajo la curva (SE) 0,66 (0,11) Algunas *limitaciones* son que de 51 estudios posibles sólo entran 32 (se excluyen 19) por no acceso a tablas 2 por 2 o no existir información de los pacientes individuales. Por último,, no se señala el número de pacientes que fallece tras adecuación del esfuerzo terapeútico. Tras analizar los estudios incluidos, Thayyil da los siguientes resultados para el desenlace muerte o discapacidad grave:

1. Capacidad predictiva de los patrones adversos de RM cerebral en las secuencias convencionales S 90,8% (86,4 a 93,8%) E 86,2% (82 a 89,5%) VPP 82,8% VPN 92,7% CPP 6,57 (5 a 8,65) CPN 0,11 (0,07 a 0,16) Exactitud 88,1%.
2. Capacidad predictiva de la RM cerebral PRECOZ (primera semana de vida). Patrones adversos basados en las secuencias convencionales S 88,3% (80,2 a 93,3%) E87,5% (80,9 a 92%) VPP 83% VPN 91,5% CPP 7,06 (4,5 a 11,09) CPN 0,13 (0,08 a 0,23) Exactitud 87,8%.
3. Capacidad predictiva de la RM cerebral PRECOZ (primera semana de vida) en niños con EHI MODERADA. Patrones adversos en las secuencias convencionales S 78,63% (60,5 a 89,8%) E 84,2% (60,6 a 92,6%) VPP 78,6% VPN 84,2% CPP 4,98 (2,33 a 10,63) CPN 0,25 (0,12 a 0,53) Exactitud 81,8%.

Sin embargo, existen varias limitaciones metodológicas en este MA, entre ellas:

- La búsqueda bibliográfica se realizó en sólo dos bases de datos (Pubmed, Embase).
- Aunque se analizó de forma global la calidad de los estudios con QUADAS (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies), no se gradúa de manera individual la calidad de cada uno de los artículos incluidos.
- Existe una marcada heterogeneidad en la población de estudio y el tamaño muestral de los estudios es pequeño, sólo en un porcentaje bajo el seguimiento se extendió hasta los 18-24 meses. Casi la mitad de pacientes incluidos fueron RN con EHI leve o graves, en los que establecer el pronóstico es menos complejo. También hay una marcada heterogeneidad en los estudios de RMN evaluados en cuanto a los equipos empleados, los campos magnéticos de los mismos, tipos de secuencias, los tiempos de

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

echo y tiempos de repetición así como los días de vida a los que se realiza el estudio de neuroimagen.

- Muchos estudios presentan posibles sesgos (tanto de selección, como por pérdidas en el seguimiento). Muchos de ellos analizan únicamente el desenlace muerte o discapacidad con el consiguiente riesgo de sesgo de la «profecía autocumplida». Como han señalado los estudios randomizados en hipotermia, la mayoría de muertes en RN con EHI significativa son secundarias a la limitación del esfuerzo terapéutico. Esta decisión está basada muchas veces en los hallazgos de la RM. En los estudios no se especifica bien cuántos de los pacientes que fallecen lo hacen como consecuencia de la limitación del esfuerzo terapéutico en base a resultados como las RMN, lo que podría alterar el valor pronóstico de esta prueba siempre que se evalúa muerte.
- En análisis del valor predictivo de la RM se hace incluyendo cualquier tipo de lesión, independientemente de su localización y su extensión. Diferentes estudios de RM convencional, sin embargo, sugieren que la evolución de los RN con lesiones leves de ganglios basales y tálamos o de la sustancia blanca es drásticamente diferente a la de los que presentan lesiones centrales graves o patrones de lesión globales.
- No está claro la definición del desenlace «evolución adversa» para el metanálisis. Se clasifican como adversos o discapacitantes diferentes desenlaces en base a la definición de cada uno de los estudios. Así se analizan conjuntamente pacientes con retrasos cognitivos moderados (cocientes de desarrollo < 1DE) o epilepsia y aquellos con parálisis cerebral sin capacidad de deambulación o déficits cognitivos graves (cocientes de desarrollo < 2DS).

Wilkinson 2010[166] comenta y amplia el MA de Thayyil para determinar el valor pronóstico de la RM para la toma de decisiones en la limitación del esfuerzo terapéutico. Añade al análisis el estudio de Rutherford de 2010, que en un subanálisis de los RN incluidos en el TOBY analiza el valor predictivo de la RMN en los pacientes tratados con HT, aunque no evalúa la calidad de dicho estudio. Incluye los estudios del MA de Thayyil, que evalúan el valor predictivo de la RM convencional precoz (ya que es en la que se basan los clínicos para la toma de decisiones), y analiza también su valor en los RN con EHI moderada (por cuanto son el grupo en los que es más difícil establecer un pronóstico). No especifica las fuentes de búsqueda ni los criterios de inclusión o exclusión, pero parte de los de Thayyil. Selecciona aquellos estudios cuya estrategia evaluada es la RM convencional (secuencias T1 y T2) con un seguimiento mínimo de los pacientes de 12 meses.

Coats 2009[164] realiza un MA sobre el valor del ADC. La búsqueda bibliográfica es hasta agosto de 2007. El seguimiento oscila entre los 0 y los 24 meses Presentan los datos de 6 estudios de RN con EHI planteando los siguientes valores para buen pronóstico (media ± EE): ganglios basales 91,7 ± 28,5 x 10^{-5} mm^2/s; substancia gris cortical 123 ± 5,1 x 10^{-5} mm^2/s; substancia blanca cortical 121,5 ± 33,2 x 10^{-5} mm^2/s. En los RN con resultados adversos los resultados fueron (diferencias significativas): ganglios basales 84,9 ± 15,1 x 10^{-5} mm^2/s; substancia gris cortical 102,9 ± 4,9 x 10^{-5} mm^2/s; substancia blanca cortical 115,3 +/– 13 x 10^{-5} mm^2/s. Algunas limitaciones al trabajo son los diferentes

Hasta cumplir más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

momentos de realización de la RM, el empleo de diferentes aparatos de RM en los distintos trabajos y la variación en el lugar de medición. Por otro lado también es limitante la oscilación en el periodo de seguimiento a la hora de valorar si el paciente tiene o no desenlace «adverso», como señalan los autores.

6.2.2. Desenlaces

Todos se respondieron empleando el MA original elaborado por el grupo autor de esta guía. Los listados de los trabajos incluidos en cada franja horaria, así como cifras de verdaderos/falsos positivos y negativos se encuentran en el material metodológico de esta pregunta.

Para el cálculo de las probabilidades preprueba para cada uno de los desenlaces señalados se emplearon datos extraídos del reciente MA de hipotermia publicado en el año 2012 por Tagin.42 Según éste, tenemos una prevalencia de muerte en niños con EHI moderada o grave no tratados con hipotermia de muerte de 35,12%, discapacidad grave 38,69%, retraso en el desarrollo de 34,71%, parálisis cerebral de 31,28%, y muerte o discapacidad de 63,17%. En niños tratados con hipotermia estas prevalencias fueron: 26,23% de muerte, 26,26% de discapacidad grave, 22,76% de retraso en el desarrollo, 19,37% de parálisis cerebral de y 47,88% de muerte o discapacidad.

Tras analizar los diferentes trabajos descritos el grupo elaborador de esta guía decidió centrarse en el valor pronóstico de las secuencias convencionales de RM. La gran heterogeneidad existente entre los trabajos que analizan los biomarcadores empleados en la RM dificulta el análisis más allá de lo ya analizado por los diferentes autores.

Para analizar el valor pronóstico de las secuencias convencionales de la RM, la heterogeneidad existente en el MA de Thayyil y las limitaciones metodológicas, llevó al grupo elaborador de esta guía a analizar por separado cada uno de los estudios incluidos, además de incorporar aquellos trabajos posteriores a su publicación para responder a la pregunta planteada. Con esto se realizó un nuevo MA para dar respuesta a los desenlaces establecidos por el grupo, diferenciando los pacientes tratados y no tratados con hipotermia. Se seleccionaron sólo aquellos estudios que aportaron datos crudos para poder:

- Analizar por separado los RN con RM realizada en la primera semana de vida de las que fueron realizadas entre lo 8 y 30 días
- Clasificar y comparar los hallazgos de la RM en significativos (lesión moderada o grave de ganglios basales y tálamos, ausencia de la normal mielinización del brazo posterior de la cápsula interna o lesión grave de la sustancia blanca) de los no significativos (RM normal, realce cortical aislado, PLIC dudosa, o lesión leve/moderada de la sustancia blanca).
- Evaluar la evolución de los pacientes en aquellos estudios con un seguimiento mínimo de 12 meses

Además para analizar los desenlaces se tomó como definición de discapacidad grave la empleada por los MA para valorar la eficacia de la hipotermia terapéutica: parálisis cerebral con dificultad o imposibilidad para la deambulación autónoma (GMFCS 3-5), retraso en el desarrollo [puntuación < –2 desviaciones estándar (DE) en el Índice de Desarrollo Mental (IDM) de la Escala de Desarrollo Infantil de Bayley II, las escalas cognitiva o del lenguaje de la Escala de Bayley III, los test de Griffiths, Brunet-Lézine o Gessell], déficit intelectual [cociente de desarrollo (CD) < –2 DE], ceguera (agudeza visual < 6/60 bilateral) y sordera neurosensorial requiriendo amplificación.

Han transcurrido más de 5 años desde la finalización de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Finalmente se incluyeron 24 artículos,[167-187] descartándose tras su lectura completa 6 trabajos.[188-194] En el Anexo 5 del material metodológico se muestran las tablas de los trabajos incluidos con las características generales, así como la definición de los hallazgos de RM considerados significativos y la de discapacidad moderada-grave para cada estudio. También se incluyen las cifras de verdaderos/falsos positivos y negativos y se citan y explican los motivos de los artículos que fueron excluidos para este MA, tanto algunos que fueron incluidos en el MA de Tayyil como otros publicados con posterioridad a éste.

6.2.2.1. Muerte o discapacidad moderada/grave

Tras realizar el MA observamos que la RM realizada en el primer mes de vida alcanza una probabilidad postprueba del 86% (IC 95% 80 a 90%) en RN normotermicos y del 80% (IC 95% 74 a 86%) en RN tratados con hipotermia (tabla 5 del Anexo 7.2).

Si analizamos por separado el valor predictivo de la RMN realizada en la primera semana de vida, (RM precoz) la probabilidad postprueba se mantiene tanto en los RN no tratados con hipotermia (Ppost 84%; IC 95% 76 a 90%) como en los RN tratados con hipotermia (Ppost 86% IC 95% 62 a 96%). Sin embargo, es preciso resaltar que en hipotermia sólo hay dos estudios con 32 pacientes y por ello los IC son más amplios.

La RM realizada entre los 8 y 30 días de vida alcanza una probabilidad postprueba del 88% (IC 95% del 68 a 96%) en pacientes normotérmicos y del 73% (IC 95%, 43 a 90%) en RN tratados con hipotermia.

Para el resto de desenlaces seleccionados por el grupo no se ha podido analizar el valor predictivo de los estudios de RM en RN con EHI tratados con hipotermia. Desafortunadamente , se han tenido que excluir dos estudios (Shankaran 2012, Cheong 2012) que realizan un análisis secundario de dos ensayos controlados, aleatorizados, multicéntricos sobre hipotermia; el *NHICD trial* y el *ICE trial,* respectivamente. Ambos estudios incluyen un número elevado de RN, criterios de inclusión y exclusión claramente definidos y analizan por separado el grupo de RN enfriado del no tratado con hipotermia. Sin embargo, no aportan los datos crudos que permitan analizar por separado los estudios de RM precoz frente a los realizados entre los 8 y 30 días de vida.

Para el resto de desenlaces se han analizado datos de RN con EHI no tratados con hipotermia

6.2.2.2. Muerte (Ppre 35%)

La probabilidad postprueba de la RM realizada en el primer mes de vida es del 56% para predecir muerte (IC 95% 49 a 63%) en pacientes no tratados con hipotermia. Dicha probabilidad postprueba es similar para la RM precoz (55% IC 95% 49 al 60%) y para la RM tardía (60%, IC 40 al 77%).

6.2.2.3. Discapacidad grave (Ppre 39%)

En pacientes no tratados con hipotermia la probabilidad postprueba de la RM realizada en el primer mes de vida es del 77% para predecir muerte (IC 95% 62 a 88%). Dicha probabilidad postprueba alcanza el 84% (IC 95% 52 al 96%) en la RMN precoz y el 87% (IC 95% 72 al 95%) en la RM tardía.

Para este desenlace se ha analizado el valor de la ausencia en la visualización del brazo posterior de la cápsula interna para predecir discapacidad grave. Sólo se ha podido analizar

Fin transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

en la RM realizada durante el primer mes de vida. En pacientes no tratados con hipotermia la probabilidad postprueba es del 78% (IC 54 a 91%). La probabilidad postprueba en el único estudio en hipotermia que aporta datos crudos para analizarla es del 93% (IC 95% 71 a 99%) y la probabilidad postprueba negativa del 10% (3,3 al 26,7%)

6.2.2.4. Parálisis cerebral

Hay 10 estudios que incluyen a 352 pacientes en los que se analiza el valor predictivo de las alteraciones significativas de RM para predecir la parálisis cerebral. El CPP de ésta es 4,06 (IC 95%, 2,28 a 7,21) y CPN 0,18 (IC 95% 0,08 a 0,47) con un OR de 37,99 (IC 95%m 14,43 a 99,98).

Calidad muy baja

6.2.2.5. Déficit cognitivo

Hay 6 estudios que incluyen a 218 pacientes en los que se analiza el valor predictivo de las alteraciones significativas de RM para predecir déficit cognitivo. El CPP de ésta es 4,40 (IC 95% 2,28 a 8,47) y CPN 0,19 (IC 95% 0,04 a 0,91) con un OR de 29,66 (IC 95% 7,07 a 124,42).

Calidad muy baja

6.2.3. De la evidencia a la recomendación

6.2.3.1. 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.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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.

6.2.3.2. 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.

6.2.3.3. 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.

6.2.3.4. 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…».* Depositan en ella sus esperanzas

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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!».*

6.2.4. Decisión final sobre la fuerza y la dirección 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.

6.2.5. Resumen de la evidencia (MA propio)[167-187]

6.2.5.1. Muerte o discapacidad moderada/grave

Calidad baja	La RM cerebral convencional (secuencias T1/T2) PRECOZ, realizada en la primera semana de vida, muestra un aceptable valor predictivo de muerte o discapacidad grave en RN no tratados con hipotermia.
Calidad moderada	La RM cerebral convencional (secuencias T1/T2) TARDÍA, realizada entre los 8 y 30 días de vida, predice muerte o discapacidad en RN no tratados con hipotermia.

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Calidad muy baja	La hipotermia terapéutica no parece disminuir globalmente el valor predictivo de muerte o discapacidad de la RM realizada en el primer mes de vida. Analizando por separado el valor predictivo de la RM precoz y el de la tardía, la hipotermia tampoco parece disminuirla; sin embargo hay aún muy pocos estudios en hipotermia, el número de pacientes incluidos aún es escaso lo que condiciona que los IC sean amplios.

6.2.5.2. Muerte

Calidad muy baja	La RM precoz y la tardía son capaces de predecir la muerte en pacientes no tratados con hipotermia.

6.2.5.3. Discapacidad grave

Calidad muy baja	La RM precoz y la tardía son capaces de predecir la discapacidad grave a los 12-24 meses en pacientes no tratados con hipotermia. No hay estudios en hipotermia que permitan analizar este desenlace.
Calidad baja	La ausencia de la normal mielinización del brazo posterior de la cápsula interna en la RM realizada en el primer mes de vida es predictivo de discapacidad grave a los 18-24 meses. Esto es así tanto en los pacientes normotérmicos como en los tratados con hipotermia.

6.2.6. Recomendaciones

Fuerte	Se recomienda realizar el estudio de RM cerebral durante el primer mes de vida como herramienta pronóstica en RN con EHI moderada o grave tratados o no con hipotermia terapéutica (OR diagnóstica de 29,5; IC 95% 12,12 a 72,25 y OR diagnóstica de 29,80; IC 95% 17,09 a 51,95%, respectivamente).
Fuerte	En el RN con EHI tratado o no con hipotermia terapéutica se recomienda realizar una RM cerebral entre los 8-30 días para establecer el pronóstico de muerte o discapacidad grave
Débil	En aquellos pacientes en los que se planteen dudas pronósticas o sean necesarias pruebas para orientar decisiones médicas como la adecuación del esfuerzo terapéutico, se sugiere realizar una RM cerebral precoz en la primera semana de vida. La OR diagnóstica es de 31,05 (IC 95% 10,69 a 90,84) para muerte/discapacidad en pacientes no tratados con hipotermia y 48,34% (IC 95%, 1,85 a 1246,90) en niños tratados con hipotermia.

6.2.7. Implicaciones para la investigación

El número de pacientes valorados con RM cerebral tratados con hipotermia todavía es escaso. Futuros trabajos que evalúen la capacidad predictiva deberían incluir pacientes con esta terapia, evaluados en diferentes momentos de vida y con seguimiento neurológico a largo plazo. Es muy importante poder analizar de forma separada la RM realizada en los primeros días de vida de la realizada pasada la primera semana, ya que la RM precoz suele ser utili-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

zada por los clínicos para apoyarse en la toma de decisiones y para poder dar información pronóstica a las familias. Aunque en el presente MA se ha analizado el valor pronóstico de la RM convencional, en la práctica clínica suele evaluarse junto con otras secuencias, como son la HMRS y la difusión (en estudios precoces probablemente incrementarían el valor predictivo de esta técnica de imagen). Así mismo, los resultados publicados son expresados de forma muy heterogénea; área bajo la curva ROC, otros aportando sólo sensibilidad y especificidad. En el presente son necesarios estudios rigurosos y con una metodología más precisa y desenlaces uniformes y con especificación de la gravedad de acuerdo a clasificaciones estandarizadas de la gravedad de la discapacidad, como el GMFCS o la puntuación en la escala de Bayley. Es importante que los trabajos incluyan el porcentaje de pacientes en los que los hallazgos de RM ayudaron a establecer la limitación terapéutica, para poder valorar mejor la capacidad predictiva de la RM en todos los desenlaces que incluyan muerte.

Se debe explorar en futuros estudios el potencial impacto en su estrés parental de la RM durante el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.3. ¿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?

6.3.1. Introducción

En los RN con EH la predicción de muerte o discapacidad grave se basa tradicionalmente en la gravedad clínica de la EHI, en evaluaciones neurofisiológicas y en los estudios de imagen cerebral. Las dos primeras aproximaciones pueden ser afectadas por la medicación y las intervenciones terapéuticas, tales como la medicación antiepiléptica, sedantes y cuando se utilizan relajantes musculares. De aquí que determinados biomarcadores de daño, generalmente proteínas más o menos específicas del sistema nervioso, se hayan examinado y utilizado como una estrategia adicional para evaluar la gravedad del daño y dar información certera sobre el pronóstico. Los principales biomarcadores de daño utilizados han sido la enolasa neuronal específica (ENE), la proteína S100B (S100B), la proteína fibrilar acídica de la glía (PFAG), activin A, y el cociente lactato-creatinina.Por otra parte, la incorporación de la hipotermia terapéutica (como una intervención neuroprotectora específica para aminorar el daño cerebral) puede implicar una mayor supervivencia neuronal, así como una preservación de la barrera hematoencefálica; esto puede dar lugar a valores más bajos de ENE y S100B en fluidos corporales en los RN tratados con hipotermia. Sin embargo, la hipotermia, al reducir el metabolismo corporal, puede tener efecto en las proteasas que degradan estas proteínas, lo que podría dar lugar a una vida media más prolongada de estas proteínas (ENE y S100B) en fluidos biológicos. Se desconoce el efecto de la hipotermia terapéutica sobre las concentraciones de ENE y S100B y si esta terapia ha cambiado la capacidad predictiva de estos biomarcadores.Es por todo ello que se ha evaluado la evidencia disponible acerca de la capacidad predictiva de estos biomarcadores para los desenlaces muerte, evolución ad-

versa (muerte o discapacidad grave), parálisis cerebral, epilepsia. Tras la búsqueda original del valor pronóstico de los biomarcadores mencionados en fluidos biológicos de niños con EHI, se identificaron un total de 31 publicaciones que reportaban la determinación de uno o varios de los biomarcadores. De éstas, 12 publicaciones no refirieron la evolución de los neonatos más allá de los primeros 6 meses, 9 examinaban exclusivamente la relación entre la concentración de algún biomarcador en algún fluido biológico y la presencia y gravedad de la EHI y fueron excluidos por no responder a los desenlaces planteados (Nagdyman 2001,[194] Dayioğlu 2002,[195] Florio 2004, 2007 y 2010,[196-198] Martins 2006,[199] Gazzolo 2004,[200] Bashir 2009,[201] Liu 2010[202]). Dos de las 12 publicaciones que no refirieron la evolución utilizaron como desenlace final muerte y/o daño cerebral detectado mediante resonancia magnética (RM) en el periodo neonatal (Massaro 2012,[203] Ennen 2011[204]) y fueron incluidas al considerar que la RM es un buen indicador predictivo en la EHI.

El número total de publicaciones que evaluaron la capacidad predictiva de algún biomarcador y que fueron finalmente incluidas en el estudio fue 22. De éstas, solo una correspondió a una RS-MA acerca de la capacidad predictiva de daño cerebral postasfixia, para los siguientes biomarcadores: ENE, S100ß, proteína básica de mielina-, CK-BB, PAFG e interleucinas IL6, IL8, IL1 determinados en los primeros 28 días de vida en distintos fluidos biológicos (Ramaswamy 2009[30]). La revisión examinó sólo los estudios prospectivos publicados en inglés que presentaron un seguimiento neuroevolutivo de los pacientes al menos hasta los 12 meses de edad. El estudio incluyó 22 estudios involucrando un total de 781 pacientes. La estrategia de análisis fue convertir los resultados a unidades de media y desviación estándar y calcular entonces las medias ponderadas y desviaciones estándar sobre las medidas expresadas para cada biomarcador. Aunque se evaluó la calidad de los estudios incluidos (Newcastle-Ottawa Scale), no se detalló para cada estudio. La heterogeneidad fue medida utilizando la I^2. A continuación se presentan los resultados para cada biomarcador en los distintos fluidos biológicos.

6.3.2. Desenlaces

6.3.2.1. Muerte o discapacidad grave

a) Enolasa neuronal específica (ENE)

a.1 *ENE en LCR en pacientes no tratados con hipotermia*

Calidad baja

En la búsqueda original sobre el valor pronóstico de la concentración de ENE en niños con EHI, se identificaron un total de 7 artículos y la RS mencionada. Esta revisión sistemática (Ramaswamy 2009[30]) incluyó sólo a 3 de las 7 publicaciones identificadas que examinaron la relación entre la concentración de ENE en LCR y la evolución de los neonatos con EHI (García-Alix 1994,[18] Thornberg 1995,[205] Blennow 2001,[206] Ezgü 2002,[207] Tekgul 2004,[208] Jinqiao Sun 2012,[209] Vasiljević 2012[210]). De ellos, 6 corresponden a cohortes de RN con EHI sin intervención terapéutica (no hipotermia) y uno que evaluó el valor de este biomarcador en un subgrupo de RN con EHI tratados con hipotermia (Jinqiao Sun 2012[209]). La RS de Ramswamy y cols., incluyó tres estudios (García-Alix 1994,[18] Blennow 2001[206] Ezgu 2002[207]). Esta RS no aportó un punto de corte, ni se dieron valores de eficacia diagnóstica. Los resultados fueron dados como medias ponderadas. Los resultados, según el desenlace, fueron los siguientes:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

– Evolución anormal. Se incluyeron tres estudios que aportaron 99 pacientes de los que 26 presentaron evolución anormal. Las diferencias de medias ponderadas (DMP) fue de 1,21 (IC 95% 0,04 a 2,38). La heterogeneidad de los estudios (I^2) fue de 78,2%.
– Evolución adversa (muerte + evolución anormal). Incluyeron los tres estudios señalados, aportando 210 pacientes para este desenlace (de los cuales 33 presentaron el desenlace de evolución adversa). Las diferencias de medias ponderadas (DMP) fue de 1,22 (IC 95% 0,32 a 2,12). La heterogeneidad fue de 70,3%.

La conclusión de esta RS era que la concentración de ENE en LCR en las primeras 96 horas predecía muerte o evolución adversa.

Desde la publicación de esta RS se han incorporado 4 nuevos estudios a la literatura médica, y además ante la ausencia de puntos de corte en esta RS, ni de valores de eficacia diagnóstica, se decidió realizar una RS propia y MA para poder responder a esta pregunta. Se consideraron los estudios disponibles hasta diciembre 2012 que aportaron datos acerca del valor predictivo de las concentraciones de ENE en las primeras 72 horas de vida y con seguimiento de al menos 12 meses. La búsqueda bibliográfica realizada se especifica en el manual metodológico de esta guía. Sólo se incluyeron las publicaciones en ingles o castellano.

Siete publicaciones cumplieron los criterios establecidos inicialmente, pero dos estudios fueron excluidos tras la lectura completa y realización de la tabla resumen. Estos fueron:

– Blenow 2001.[206] Trabajo procedente de un único centro que estudió 30 neonatos; 8 controles y 22 con EHI. El trabajo señala que la concentración de ENE en LCR se relacionó sólo con muerte neonatal, pero no con evolución anormal. Sin embargo, este trabajo no aportó datos crudos que permitieran incluir sus resultados en un análisis.
– Jinquiao 2012.[209] Este estudio procedente de un centro único involucra a los 51 pacientes de dicho centro que fueron incluidos en un estudio multicéntrico de eficacia de hipotermia terapéutica. 23 fueron asignados al brazo de no hipotermia y 28 al brazo de hipotermia. Sólo aportan datos para el grupo tratado con hipotermia y se muestran como media ± DE, sin no hay posibilidad de evaluar la eficacia predictiva.

Las cinco publicaciones finalmente incluidas aportan un total de 220 pacientes. Para la realización del MA se realizó una evaluación individual de la calidad de cada estudio y una de la calidad global. La calidad se consideró inicialmente alta si la población diana procedía de un ECA aleatorizado, existía enmascaramiento bioquímico, los desenlaces estaban bien definidos y el análisis estadístico incluía punto de corte y evaluación de la eficacia predictiva. Se bajó la calidad cuando se trataba de un estudio prospectivo observacional, los tamaños muestrales eran pequeños, la población diana no estaba estrictamente definida, el seguimiento no estaba definido mediante evaluaciones específicas para el neurodesarrollo, y se consideró muy baja si más de dos de las anteriores limitaciones estaban presentes y si el estudio era retrospectivo, así como cuando no se aportaban datos de eficacia predictiva (tabla 6 del Anexo 7.2.).

Hay transformación más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Para el desenlace de evolución adversa (muerte o discapacidad grave) los resultados fueron los que se incluyen en la tabla 7 del Anexo 7.2.La sensibilidad, especificidad, IC 95%, así como los CPP, CPN y el OR para cada studio se muestra en la tabla 8 del Anexo 7.2.

Como vemos, en los 5 estudios disponibles la concentración en LCR de ENE en las primeras 72 horas de vida fue de capaz de predecir evolución adversa en RN con EHI. Dos estudios encontraron que concentraciones superiores a 25 ng/ml se asociaron con evolución adversa, mientras que en otro, el punto de corte fue 60 ng/ml. Al realizar el MA con los datos referidos se obtuvo que la ENE en LCR presentaba un CPP de 5,242 (IC 95% 3,159 a 8,697), un CPN de 0,124 (IC 95% 0,049 a 0,314). La OR diagnóstica fue de 49,378 (IC 95% 14,89 a 163,68). Mientras que en normotermia la probabilidad preprueba según la gravedad de la EHI o riesgo basal es de 63,1% (Tagin 2012), la probabilidad postprueba positiva en caso de valores elevados de ENE en LCR es de 90,0% (84,4% a 93,7%) y la probabilidad postprueba negativa de 17,5% (7,8% a 35,0%). El I^2 de heterogeneidad fue 0%.

a.2. *Enolasa en LCR pacientes tratados con hipotermia*

Sólo una publicación ha evaluado el valor de este biomarcador en un subgrupo de RN con EHI tratados con hipotermia (Jinqiao Sun 2012[210]). Este estudio, que era parte de un ECA, mostró que la hipotermia redujo las concentraciones de ENE-LCR: las concentraciones de ENE fueron significativamente más bajas en el grupo enfriado. Sin embargo, la relación entre concentraciones de ENE y evolución sólo se refirió en el grupo sometido a hipotermia (solo aportan media y DE para el grupo con buena o mala evolución). Desafortunadamente, este estudio no aportó datos que permitan calcular el valor de las concentraciones de ENE en LCR para predecir alteración del neurodesarrollo (MDI or PDI < 70) en los RN con EHI sometidos a hipotermia.

Calidad muy baja

a.3. *Enolasa en suero en pacientes no tratados con hipotermia*

Ocho estudios han examinado la relación entre la concentración de ENE en suero y la evolución de los neonatos con EHI (Thonberg 1995,[205] Verdu 2001,[211] Nagdyman 2001,[194] Ezgü 2002,[207] Tekgul 2004,[208] Çeltic 2004,[212] Roka 2012,[213] Massaro 2012[203]). En seis de ellos, los RN con EHI no recibieron intervención terapéutica (hipotermia). De estos seis, dos estudios fueron excluidos del análisis: uno de ellos no aportó datos sobre las concentraciones en suero (Thorberg 1995[205]) y el otro (Ezgü 2002[207]) aunque refirió que no existían diferencias en las concentraciones séricas de ENE (una determinación aislada en las primeras 72 horas) entre RN con evolución normal o anormal al año, no aportó datos crudos, lo que impide estimar el valor predictivo de este biomarcador para los desenlaces planteados. De los cuatro estudios, tres aportaron datos para el desenlace combinado de muerte-discapacidad grave (Verdu 2001,[211] Tekgul 2004,[208] Çeltic 2004[212]) y uno para el desenlace de discapacidad grave (retraso grave del desarrollo) (Nagdyman 2003[214]).

Calidad baja

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Los tres estudios que evaluaron este desenlace (Verdu 2001, Tekgul 2004, Çeltic 2004) incluyen 89 RN con EHI, de los cuales 13 fallecieron y 19 presentaron una evolución anormal. Los principales resultados se resumen en la tabla 9 del anexo 7.2.

Los estudios fueron marcadamente heterogéneos en cuanto a variables tan importantes como la edad en horas en el momento de la determinación y la forma de evaluar el desenlace discapacidad grave, por ello no sorprende lo dispar (inconsistencia) de los resultados que hace difícil obtener conclusiones claras y no permite realizar un MA, si bien todo parece indicar una pobre capacidad predictiva de la ENE en suero durante las primeras 72 horas de vida.

a.4. *Enolasa en suero en pacientes tratados con hipotermia*

Calidad moderada

De las ocho publicaciones que han evaluado el valor de las concentraciones de ENE en suero, sólo dos han evaluado el valor de este biomarcador en RN con EHI sometidos a hipotermia.

Roka y col.[213] evaluaron el efecto de la hipotermia sobre las concentraciones de ENE en suero entre las 6 y las 72 horas de vida y la relación existente entre estas concentraciones y la evolución adversa (muerte o discapacidad grave: PDI o MDI en Bayleys III < 70) en 24 RN con EHI. Este estudio que formó parte del ECA TOBY (subestudio) no encontró diferencias en la concentración de ENE entre el grupo tratado con hipotermia (n = 13) y el grupo control (n = 11) en ninguno de los momentos; 6, 12, 24, 58 y 72 horas. Al evaluar la relación entre concentraciones de ENE y la evolución, no apreciaron diferencias entre el grupo con evolución favorable y el grupo con evolución adversa (muerte o discapacidad grave) excepto a las 24 horas (p = 0,036).

Calidad baja

Massaro y col.[203] encontraron resultados diferentes respecto al valor de la determinación de ENE en suero para predecir la evolución. Su estudio examinó la correlación entre las concentraciones en suero al inicio de la hipotermia y evolución adversa, definida como muerte o daño grave apreciado mediante RM a los 7-10 días. Las muestras de suero fueron obtenidas al inicio de la hipotermia y a las 12, 24 y 72 horas del inicio de la misma. Estos autores encontraron que los valores basales (inicio de hipotermia) eran los más predictivos de evolución adversa. Un punto de corte de 81 ng/ml tuvo una sensibilidad de 71%, una especificidad de 83% y un CPP de 4,05. Aunque la edad (momento) de la primera determinación es similar entre ambos estudios (primera concentración de ENE en suero a las 4,7 horas -intervalo de 0,4-6 horas- en Massaro frente a las 6 horas en el estudio de Roka), ambos examinan desenlaces diferentes (muerte o Bayleys < 70 a los 2 años en Roka y daño cerebral grave en RM o muerte en el de Massaro y col.). El desenlace del estudio de Massaro y col.. es el aspecto que determina una reducción en la valoración de la calidad de este estudio muy bien diseñado. Mientras la cohorte de pacientes estudiada por Roka es pequeña, el estudio de Massaro et al incluyó 75 pacientes, lo que hace de este estudio tenga un mayor peso al evaluar el valor de la utilidad de la concentración sérica de ENE.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

b) Proteína S100B

b.1. *Proteína S100B en LCR*

Sólo dos estudios han examinado la relación entre las concentraciones de S100ß en LCR y alguno de los desenlaces planteados en esta revisión (Blennow 2001, Jinquiao Sun 2012). Calidad muy baja

El primero (Blennow 2001[206]) encontró que el grupo con evolución adversa presentó concentraciones más altas que aquellos con evolución normal, pero este hecho era a expensas de los fallecidos. Al no dar datos crudos, no es posible calcular el valor predictivo de muerte, evolución adversa o evolución anormal.

El segundo (Jinquiao Sun 2012[209]) era parte de un ECA (subestudio) sobre hipotermia y encontró que las concentraciones de S100ß en LCR a las 72 horas de iniciar el tratamiento eran más bajas en el grupo tratado y que los pacientes con evolución adversa presentaban concentraciones más altas que aquellos que tuvieron una evolución favorable. Desafortunadamente, el estudio no estimó el valor predictivo de la concentración de S100ß, ni aportó datos crudos que permitan estimarla. Calidad baja

b.2. *S100B en suero pacientes no tratados con hipotermia*

Cinco estudios han examinado la relación entre la concentración de S100ß en suero y la evolución de los RN con EHI. De estos, tres han evaluado este marcador en RN con EHI no tratados con hipotermia y dos en RN que recibieron esta intervención terapéutica. Calidad baja (Nagdyman) y muy baja (Murabayasi)

Los tres estudios que han evaluado la capacidad predictiva de la concentración sérica de S100ß en suero en RN con EHI que no recibieron tratamiento con hipotermia,incluyen un total de 87 RN con EHI, de los cuales 34 presentaron evolución adversa (Nagdyman 2003,[214] Thorngren-Jernek 2004,[215] Murabayasi 2008[216]). Los resultados de los tres estudios se muestran en la tabla 10 del anexo 7.2.

Los estudios de Nagdyman y Murabayasi presentan marcadas deficiencias metodológicas; [momento de determinación, evaluación del desenlace final y tamaño muestral; 29 y 27 pacientes respectivamente, de los cuales sólo 11 en el primero y 3 en el segundo tuvieron evolución adversa (muerte o evolución anormal)].

El estudio con mayor peso es el de Thorngren-Jerneck 2004,[215] quienes estudiaron una población de 62 RN con asfixia perinatal, 57 de los cuales presentaron EHI, y, de los cuales, 19 presentaron evolución adversa. Este estudio encontró que la concentración sérica de S100B el primer y segundo día de vida tiene un valor predictivo limitado (tabla). Además, la presencia de EHI y acidosis mostró una capacidad predictiva que la determinación de S100B. No obstante, el momento de determinación fue variable por cuanto la muestra del primer día fue obtenida entre 1 y 19 horas y este aspecto es un importante factor que pueden influir en los resultados y, por tanto, un importante factor de heterogeneidad a considerar en este tipo de estudios. Calidad moderada

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica. Su vigencia no ha sido revisada.

b.3. *S100B en suero en pacientes tratados con hipotermia*

De los dos estudios disponible, el primero (Roka 2012[213]) evaluó el valor de este biomarcador en un subgrupo de RN incluidos en un ECA para valorar la eficacia neuroprotectora de la hipotermia. Este estudio mostró que la hipotermia redujo las concentraciones de S100B en suero frente al grupo con normotermia, pero sólo de forma significativa a las 48 horas. Los RN de este estudio que presentaron evolución adversa (tratados o no con hipotermia) presentaron concentraciones de S100ß más altas en cada uno de los momentos entre las 6 y las 72 horas de vida. La significación más alta fue alcanzada a las 6 horas. Este estudio no refirió datos crudos para poder calcular el valor predictivo de S100B en suero.

Calidad baja

Un estudio diferente (Massaro 2012[203]) fue el realizado en una cohorte de 75 RN tratados con hipotermia. Estos autores investigaron la correlación entre las concentraciones en suero al inicio de la hipotermia y a las 12, 24 y 72 horas de esta y evolución adversa (muerte o daño grave en RM a los 7-10 días). Este estudio encontró que los valores basales (al inicio de la hipotermia; < 6 horas) eran los más predictivos de evolución adversa (muerte o daño grave en RM). Un punto de corte de 0,7 µg/L tuvo una S de 64%, E 84%, y un CPP de 3,93. Un punto de corte de 1,6 µg/L tuvo una S de 40, E 91 y un CPP de 4,3. Aunque la edad (momento) de la primera determinación es similar entre ambos estudios (primera concentración de ENE en suero a las 4,7 horas -rango intervalo de 0,4-6 horas- en Massaro frente a las 6 horas en el estudio de Roka), ambos examinan desenlaces diferentes (muerte o Bayleys < 70 a los 2 años en Roka y daño cerebral grave en RM o muerte en Massaro). La cohorte de pacientes estudiada por Roka es muy pequeña, mientras que la estudiada por Massaro tiene un tamaño adecuado (N = 75), lo que hace que este estudio tenga un mayor peso. Los resultados de este estudio sugieren que también en los RN con EHI sometido a hipotermia, la concentración de S100B en suero aún en las primeras 6 horas tiene un valor predictivo muy moderado.

Calidad moderada

b.4. *S100 b en orina*

La utilidad de la determinación de la concentración de S100b en orina en RN con EHI ha sido evaluada en cinco estudios. En dos de ellos el desenlace fue su relación con la gravedad de la EHI y, por tanto, al no aportar datos sobre los desenlaces evolutivos muerte o discapacidad ambos, fueron excluidos de esta revisión. Otro estudio fue excluido por que el seguimiento sólo alcanzó los seis meses y además, hubo un alto número de pérdidas (sólo fueron seguidos un 46% de los RN con EHI incluidos en dicho estudio).

Calidad baja

Solo dos estudios del grupo italiano de Gazzolo han abordado desenlaces que permiten ser evaluados para esta GPC. Un estudio de este grupo examinó su capacidad para predecir la evolución con el desenlace de muerte o discapacidad grave (Gazzolo 2003[217]). Este estudio incluyó 38 RN consecutivos con criterios de asfixia perinatal, de los cuales 12 presentaron EHI moderada o grave y 20 niños con EHI leve o ausente, así como una cohorte control de 121 RN, de los cuales 96 fueron seguidos. La concentración de S100 b en orina fue determinada en la primera micción, y a las 12, 24 y 72 horas. Los principales resultados de este estudio se muestran en la tabla 11 del Anexo 7.2:

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En este estudio se refiere que los tres neonatos que fallecieron presentaron las concentraciones más altas (valores ≥ 3 µg/L).

Este estudio tiene la limitación de que el desenlace al año responde sólo a la evaluación neurológica y la clasificación de la discapacidad es vaga; por ejemplo se señala que nueve de los 18 neonatos con evolución adversa presentaron hipo-hipertonía, pero sin más especificaciones para establecer que realmente presentaron discapacidad grave. La calidad de este estudio es reducida, por el hecho de que el seguimiento no estaba definido mediante evaluaciones específicas para el neurodesarrollo. Por otro lado, sorprende que sus resultados difieren marcadamente de la capacidad predictiva observada cuando la S100 b es determinada en suero a horas similares (Massaro 2012,[203] Roka 2012[213]).

La capacidad predictiva de las concentraciones de S100 b para predecir muerte en el periodo neonatal ha sido examinada como desenlace aislado sólo en un estudio, también del grupo de Gazzolo (Gazzolo 2009218). Este estudio incluyó 60 RN con asfixia perinatal y EHI, de los cuales 12 fallecieron en la primera semana de vida. En este grupo las concentraciones de S100 b fueron aumentando en cada determinación hasta alcanzar su máximo valor después de las 48 horas de vida. En cada una de las determinaciones en orina (primera micción, después de las 24, 48 y 96 horas de vida) la S, E, VPP y VPN fueron del 100% para un punto de corte de >1,0 µg/L.

Calidad alta

c) Proteína fibrilar acídica de la glía (PFAG)

c.1. *PFAG en LCR*

La proteína fibrilar acídica de la glia (PFAG), también llamada filamentos gliales o proteína gliofibrilar ácida (GFAP), es una de las proteínas fibrosas que forman los filamentos intermedios del citoesqueleto intracelular, en particular de células gliales como los astrocitos. Esta proteína específica del tejido cerebral no se secreta a la sangre y es liberada sólo después de la muerte del astrocito pudiendo pasar al torrente circulatorio por la alteración de la barrera hematoencefálica.

Calidad muy baja

Sólo dos estudios han examinado la relación entre las concentraciones de PFAG en LCR y la evolución (Blennow 1995,[219] 2001[206]).

En el primer estudio[225] los autores determinaron este biomarcador en 21 RN con EHI y en 10 controles normales entre las 12 y 48 horas de vida (31 ± 4,8 en el grupo con EHI y 37,5 ± 10,5 enn el grupo control). El desenlace neuroevolutivo tras la evaluación por un neuropediatra fue clasificado como normal, sospechoso o anormal en base a la presencia de signos neurológicos. Los niños sospechosos y aquellos considerados como anormales fueron agrupados en una sola categoría (evolución anormal). Los autores refieren una S de 78% y una E de 75% con un CPP de 3,12 para un punto de corte de 509 ng/L (ningún paciente falleció).

En un segundo estudio de este mismo grupo,[205] la determinación de dicha proteína fue entre las 6 y las 89 horas de edad y a diferencia del primer estudio encontraron que su elevación en el LCR de los RN con EHI y evolución adversa era sólo a expensas de los fallecidos. Al no dar datos crudos en este estudio no fue posible calcular el valor predictivo de muerte.

Calidad muy baja

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

c.2. *PFAG en suero*

Sólo un reciente estudio ha abordado la relación entre la concentración en suero de PAFG y presencia de daño hipóxico-isquémico en una evaluación de RM antes del alta (Ennen 2011[204]). La PFAG fue determinada en sangre de cordón y en suero en las primeras 6 horas, así como a las 24, 48, 72 y el primer, segundo, tercer y cuarto día posthipotermia. Este estudio mostró una elevación progresiva en las concentraciones de PFAG a partir de las 24 horas, alcanzándose las concentraciones más altas a tercer día posthipotermia. Un valor >0,15 ng/ml mostró un AUC de 0,718 con una S de 50% y una E de 84,6%, con un CPP de 3,24. Este estudio examinó también la relación entre las concentraciones de PFAG y muerte o alteración funcional precoz (trastorno de la alimentación). Sólo un paciente falleció, y aunque la falta de datos crudos imposibilita evaluar la capacidad predictiva sobre este desenlace, este neonato presentó la concentración más alta.

Calidad baja

d) Activin A en orina

Se dispone de tres estudios publicados sobre Activin A en RN con EHI, examinando los tres la relación de este biomarcador con la gravedad de la EHI pero no con el desenlace neuroevolutivo y, por tanto, no han sido incluidos en la revisión, ya que no contestan a los desenlaces planteados. Los tres estudios han mostrado que este biomarcador predice bien la gravedad de la EHI en el periodo neonatal, pero desafortunadamente ninguno examinó la relación entre las concentraciones en sangre, LCR u orina con la evolución posterior de los pacientes (Florio 2004,[196] 2006,[220] 2007[197]).

e) Cociente lactato creatinina en orina

Tres estudios han abordado la utilidad de este cociente en orina para predecir evolución ulterior en RN con EHI (Huang 1999,[221] Oh 2008,[232] Liu 2010[201]). Un estudio fue excluido porque el seguimiento sólo alcanzó los seis meses de edad y además sólo fueron seguidos un 46% de los neonatos con EHI incluidos en dicho estudio.

Calidad baja

Los dos estudios que cumplen los criterios para ser evaluados utilizaron un método similar de determinación, pero los momentos son diferentes. Huang et al, determinaron el cociente lactato/creatinina en las primeras 6 horas y OH et al lo hacen entre las 6 y las 24 horas de vida. Los resultados de ambos estudios difieren marcadamente (inconsistencia) en el valor del cociente lactato/creatinina, siendo imposible alcanzar conclusiones acerca de su utilidad.

El estudio de Huang 1999[221] incluyó a 40 RN con asfixia perinatal, de los cuales sólo 16 presentaron EHI y 51 RN sanos como grupo control. No se señaló si el seguimiento fue ciego a las determinaciones. En el grupo con EHI, el cociente lactato/creatinina en las primeras 6 horas fue 186 veces más alto que el apreciado en el grupo control y 88 veces que en el grupo de RN asfícticos sin EHI. 10 de los 16 neonatos con EHI tuvieron evolución adversa (muerte en los primeros cuatro meses de vida o discapacidad). Los cocientes lactato/creatinina fueron significativamente más altos en aquellos que tuvieron evolución adversa. Los autores señalan que sólo uno de los RN con evolución adversa

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

presentó valores inferiores a 1,00, pero no establecieron un punto de corte y al presentar los valores en una escala logarítmica es imposible calcular los valores predictivos.

El estudio de Oh 2008[222] incluyó 58 RN con EHI que participaron en un ECA multicéntrico para evaluar la eficacia de la hipotermia terapéutica (28 grupo hipotermia y 30 en el grupo control). La determinación del cociente lactato-creatinina fue realizada entre las 6-24 horas y a las 48-72 horas. Para el análisis de datos, los RN con el desenlace de discapacidad moderada o grave y o muerte fueron combinados en un grupo y comparados con los que presentaron evolución normal o presentaban discapacidad leve. Aunque el grupo con evolución anormal presentó cocientes significativamente más altos, existió una amplia variación de los mismos y solapamiento con el grupo con evolución normal. Esto condicionó que para un punto de corte de ≥25 la S fue de 33% y la E de 88%, mientras que para un punto de corte de 50 la S fue de 25% y la E de 97%. Tras ajustar los resultados para hipotermia, gravedad de la EHI, el cociente lactato creatinina entre las 6-24 horas tuvo una OR diagnóstica de 5,52 (IC 95% 1,36 a 22,42, p = 0,02).

Calidad alta

6.3.2.2. Parálisis cerebral

No se puede analizar por separado este desenlace para ninguno de los marcadores descritos.

6.3.2.3. Muerte

No se puede analizar por separado este desenlace para ninguno de los marcadores descritos.

6.3.2.4. Epilepsia

No se puede analizar por separado este desenlace para ninguno de los marcadores descritos.

6.3.3. De la evidencia a la recomendación

6.3.3.1. 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.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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.

6,3.3.2. 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 período 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

6.3.3.3. 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.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.3.3.4. 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.

6.3.4. Decisión final sobre la fuerza y la dirección de la recomendación

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

Las referencias 231 a 247 fueron excluidas 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,[18, 205-207, 208, 210] 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 LCR[209] 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[206, 209]) 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.[217-218] 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.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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 estudio[219]) 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.[221, 222]

6.3.5. Resumen de la evidencia

Calidad moderada	En RN con EHI no tratados con hipotermia, la concentración de la ENE en LCR entre las 12 y las 72 horas de vida muestra un aceptable valor predictivo de muerte o discapacidad grave al año de vida; siendo su OR diagnóstica de 49,378 (IC 95% 14,89 a 163,68) y la probabilidad postprueba positiva de 90,0% (84,4% a 93,7) y la probabilidad postprueba negativa de 17,5% (7,8% a 35,0%) (MA propio).
Calidad baja	En RN con EHI no tratados con hipotermia, tanto la concentración de ENE como la de S100 b en suero tiene un limitado valor predictivo de muerte, o del combinado muerte o discapacidad grave.[210, 216, 220-224] En RN con EHI tratados con hipotermia, la concentración sérica de ENE o S100 b en suero en las primeras 6 horas parece tener un valor predictivo moderado respecto a la posibilidad de morir o de presentar discapacidad grave o daño grave en RM.[210, 216, 220-224]
Calidad muy baja	La concentración de S100 b en LCR entre las 6 y las 89 horas puede predecir muerte durante la primera semana de vida.[206, 209] La concentración de PFAG en LCR entre las 6 y las 89 horas 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.[219]
Calidad moderada	El cociente lactato-creatinina en orina entre las 6 y las 24 horas de vida tiene un valor muy limitado para predecir muerte o discapacidad grave al año de vida.[221, 222]

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.3.6. Recomendaciones

Fuerte	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas 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 tomar decisiones de limitación del esfuerzo terapéutico.

6.3.7. Implicaciones para la investigación

La investigación en biomarcadores con capacidad predictiva en RN con EHI durante los últimos 20 años es alentadora, pero está limitada por los tamaños muestrales pequeños (por proceder la población estudiada de hospitales únicos y no de estudios multicéntricos), existir heterogeneidad de los momentos de determinación, utilizarse medidas y clasificación del neurodesarrollo impreciso, y el no enmascaramiento en muchas ocasiones y tener los estudios un riesgo considerable de sesgo. Así mismo, los resultados son expresados de forma muy heterogénea; área bajo la curva ROC, otros aportando sólo S y E y, en ocasiones, se aportan sólo niveles sin medidas de capacidad diagnóstica/pronóstica. En el presente son necesarios estudios rigurosos y con una metodología más precisa, así como desenlaces uniformes y con especificación de la valoración del desarrollo: puntuación en escalas de desarrollo, y retraso significativo del desarrollo evaluado con pruebas estandarizadas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

7. Seguimiento

Preguntas para responder:

- ¿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?

7.1. ¿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?

7.1.1. Introducción

Aunque se conocen relativamente bien las consecuencias sobre el desarrollo de la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) perinatal al menos durante los primeros 2-3 años de vida, hasta el momento no se ha llevado a cabo ningún estudio que haya evaluado el impacto de diferentes programas de seguimiento en la salud de los niños que tuvieron EHI en el periodo neonatal. Es por ello que esta pregunta no puede ser respondida como el resto de las cuestiones desarrolladas en esta GPC aplicando la metodología GRADE. Los profesionales que hemos elaborado esta guía somos conscientes de la ausencia de investigación en esta área y de las limitaciones existentes a la hora de establecer recomendaciones en cuanto al seguimiento; pero también creemos que los cuidados tras el alta hospitalaria deben formar parte de la atención integral al RN con EHI y a su familia.

Para ello presentamos a continuación una serie de recomendaciones elaboradas con el consenso del grupo elaborador de esta GPC englobando los diferentes aspectos que consideramos importantes en el seguimiento de estos paciente.

7.1.2. Recomendaciones

✓	La planificación y la duración del seguimiento en el RN con EHI perinatal debería hacerse de forma individualizada, atendiendo tanto a factores de riesgo biológico (gravedad de la encefalopatía, tipo de lesión cerebral) como a factores familiares y sociales.
✓	Los niños con EHI moderada o grave deben ser atendidos en un centro hospitalario con acceso al tratamiento con hipotermia y a las diferentes pruebas pronósticas señaladas en esta GPC.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

✓	La programación de las evaluaciones debería hacerse teniendo en cuenta la edad de aparición de cada una de las complicaciones y el riesgo específico que tiene cada niño de presentarlas.
✓	Dada la diversidad y complejidad de los problemas que se presentan tras el alta hospitalaria, la atención a estos niños precisa un abordaje multidisciplinar.
✓	Los niños con elevado riesgo de fallecimiento tras el alta hospitalaria precisan, así como sus familias, una atención especial dirigida a anticipar las complicaciones que conducen al fallecimiento, optimizar los cuidados al final de la vida y atender las necesidades familiares en relación al duelo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

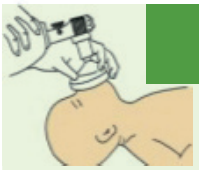
8. Estrategias diagnósticas y terapéuticas

ALGORITMO DE MANEJO DEL RECIÉN NACIDO EN RIESGO DE ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO–ISQUÉMICA PERINATAL

¡Alerta! ante datos compatibles con una situación de hipoxia-isquemia periparto

- Estado fetal no tranquilizador: bradicardia mantenida, desaceleraciones tardías, pérdida de la variabilidad latido a latido, líquido amniótico meconial, pH cuero cabelludo < 7,20
- Distocia de parto
- Evento centinela: abruptio de placenta, rotura uterina, prolapso de cordón, trasfusión feto-materna

Parto



¡Evaluar! Estado al nacimiento

No utilizar el **Apgar 0 a los 10 minutos** de forma aislada para tomar la decisión de limitar el esfuerzo terapéutico en la sala de partos ‡

- Necesidad de reanimación avanzada
- Apgar 5 ≤ 5
- pH umbilical en la primera hora de vida ≤ 7.00

Reanimación

Medidas a adoptar en la sala de partos

No comenzar administrando **oxígeno al 100%** ‡

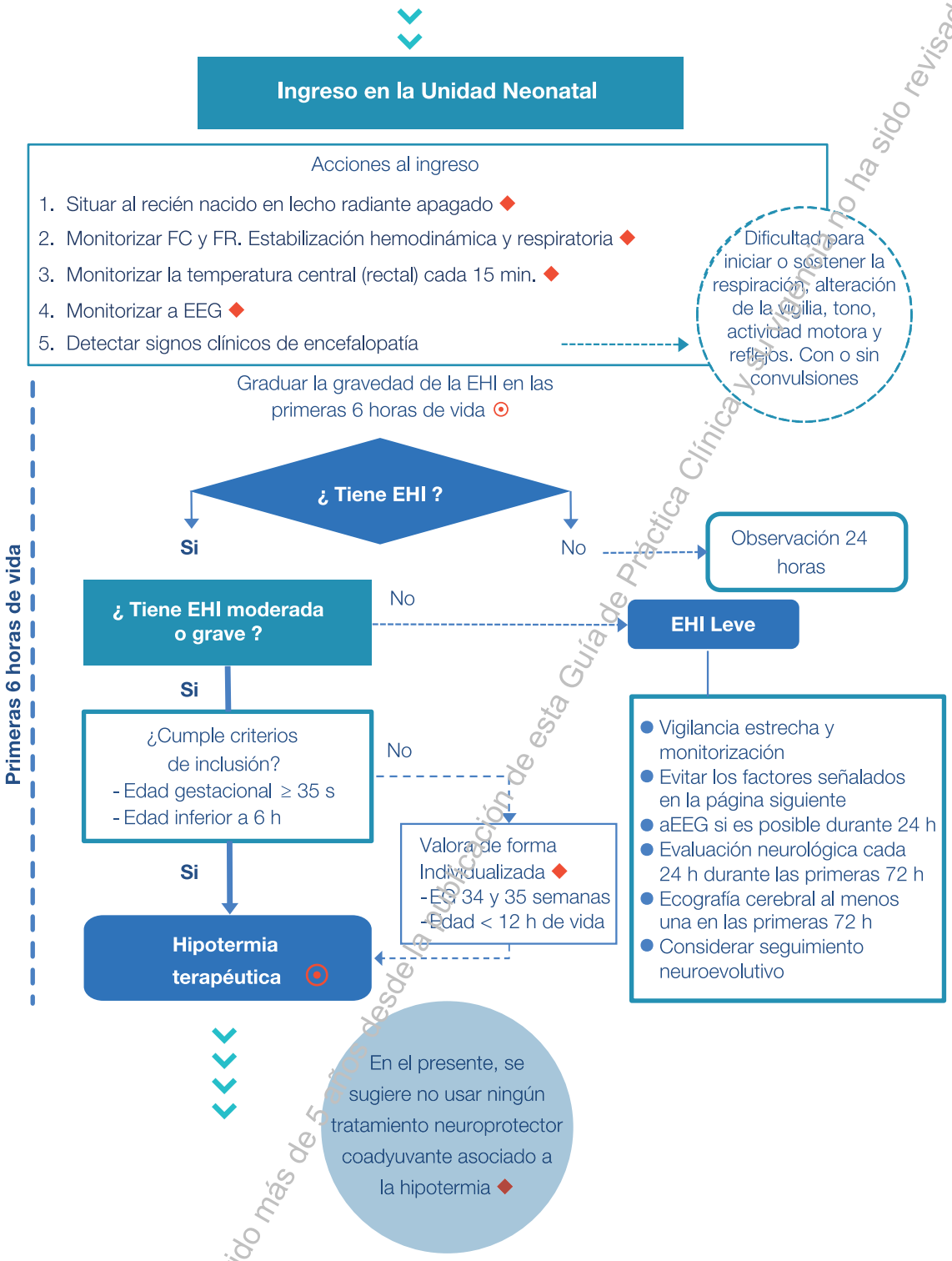
- **Apagar** el **calor radiante y monitorizar $satO_2$ preductal** ◆
- **Comenzar la reanimación con aire ambiente o con concentraciones intermedias de O_2. Modificar la FiO_2 según la respuesta clínica.** ◆
- **Evitar expansiones** de volumen y/o **bicarbonato.** ◆
- **No administrar calcio.** ◆
- Tomar la Ta rectal: **evitar < 34ºC y > 36ºC** ◆

Traslado

Ingreso en la Unidad Neonatal

Evidencia fuerte ⊙
Evidencia débil ‡
Buena práctica clínica ◆

Han transcurrido más de 5 años desde la Publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



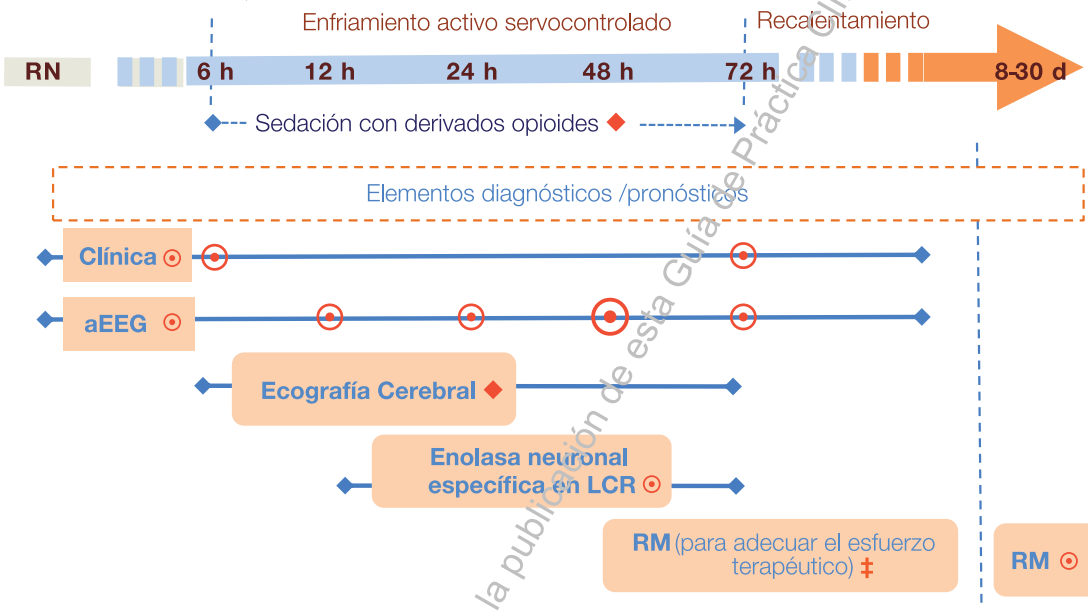
Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Hipotermia terapéutica ⊙



¡EVITAR!

- **La hipertermia** en las primeras 72 h ⊙
- **La hipocarbia grave** (< 20 mm Hg) en las primeras 24 h ⊙
- La hipercarbia en las primeras 24 h ◆
- **La hipoglucemia** primeras 72 h ⊙
- La hiperglucemia en las primeras 72 h ◆
- **Las crisis eléctricas mantenidas** ⊙



SEGUIMIENTO

La planificación y la duración del seguimiento debería ser individualizada, atendiendo a la gravedad de la EHI y tipo de lesión cerebral, además de a factores familiares y sociales. ◆

Dada la diversidad y complejidad de los problemas que se presentan, el profesional que atiende a los RN con EHI en las consultas de seguimiento debe conocer estos problemas para permitir un abordaje multidisciplinar. ◆

La programación de las evaluaciones debería hacerse teniendo en cuenta la edad de aparición de cada una de las complicaciones y el riesgo específico que tiene cada niño de presentarlas. ◆

Los niños con elevado riesgo de fallecimiento tras el alta hospitalaria precisan, así como sus familias, una atención especial dirigida a anticipar las complicaciones que conducen al fallecimiento, optimizar los cuidados al final de la vida y atender las necesidades familiares en relación al duelo. ◆

Evidencia fuerte ⊙
Evidencia débil ‡
Buena práctica clínica ◆

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

9. Difusión e implementación

Las GPC son útiles para orientar a los profesionales y pacientes en la toma de decisiones en la asistencia sanitaria y contribuyen a mejorar los resultados en salud de los pacientes. El gran reto en la actualidad es conseguir la adherencia de los profesionales y el conocimiento por parte de los usuarios/pacientes. Para ello es fundamental una estrategia de difusión e implementación dirigida a vencer las barreras existentes en el medio en el que se va a aplicar.

9.1. Estrategias para difundir e implementar la GPC

El plan para difundir e implementar la GPC sobre EHI perinatal en el RN incluye las siguientes intervenciones:

- Elaboración de la versión resumida y guía rápida (algoritmos y anotaciones) en formato electrónico.
- Promoción de la GPC por parte de las autoridades sanitarias a través de los medios de comunicación para profesionales sanitarios.
- Difusión de la GPC en al menos las webs oficiales de las sociedades científicas participantes en la revisión de la guía y en todas aquellas relacionadas indirectamente con la salud de los recién nacidos.
- Propuesta de inclusión de la GPC en bases de datos que recopilan GPC a nivel estatal e internacional (National Guideline Clearinghouse: http://guideline.gov/).
- Distribución de guía de padres entre los hospitales que realizan hipotermia terapeútica.
- Acceso libre a las diferentes versiones de esta GPC en las siguientes webs: la AQUAS (http://aquas.gencat.cat), la Fundació Hospital Sant Joan de Déu (www.fsjd.org/es), la *Revista de Evidencias en Pediatría* y la web del Departamento de Salud a través de Canal Salut (http://www20.gencat.cat/portal/site/salut/).
- Presentación de los resultados de la GPC en actividades científicas (congresos, jornadas, reuniones) y particularmente en cursos de educación profesional relacionados con el manejo del paciente neonatal con EHI.
- Envío de la GPC a colegios profesionales, administraciones sanitarias, centros asistenciales y asociaciones profesionales.
- Publicación de información sobre la GPC en revistas y publicaciones Especializadas, particularmente se intentará que se reseñe en *Anales de pediatría*, la revista nacional de mayor peso y difusión en el ámbito profesional pediátrico.

9.2. Indicadores y plan de implementación

La medición de la adherencia o de la implementación de las recomendaciones de la guía mediante monitorización y/o auditoría puede mejorar su aplicación. La implementación implica un proceso planificado para la introducción de manera sistemática de una innovación

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

o de cambios de valor probado, para ser llevados a cabo en un entorno concreto a distintos niveles de decisión (servicio clínico, organización o sistema sanitario). No obstante, no ha sido objetivo de los autores de la presente guía el proponer indicadores para las recomendaciones relevantes, ni diseñar un plan de implementación específico. De todos modos, en su elaboración se han tenido en cuenta aquellos aspectos que pueden influir en la adhesión de los profesionales a su utilización, como, por ejemplo, la amplia representación de profesionales en el grupo de elaboración y revisores de la guía o el desarrollo de herramientas prácticas para su aplicación (algoritmos).

9.3. Claves para facilitar la implementación de la GPC

La GPC incluye preguntas sobre 4 grandes áreas relacionadas con el manejo de los ninos con EHI (factores de riesgo, tratamiento, elementos pronósticos y seguimiento) y contiene un gran número de recomendaciones que dan respuesta a dichas preguntas. Sin embargo, quienes usan las guías necesitan organizar y priorizar las recomendaciones que se pretenden implementar.

- La guía pertenece al programa nacional de GPC en el SNS y, por tanto, no trata aspectos organizativos o modelos de atención requeridos para poner en práctica las recomendaciones. De todas formas, el grupo de autores ha considerado el uso eficiente de los recursos en la formulación de las recomendaciones. Será en la adaptación de la GPC en el ámbito autonómico o local cuando se deberá analizar la factibilidad de las recomendaciones, definir las responsabilidades de cada profesional en la atención de cada paciente y los escenarios o circunstancias que requieran coordinación o la actuación secuencial en los diferentes niveles asistenciales.
- La representatividad geográfica de los autores de la guía y de quiénes han realizado la revisión externa ha contribuido a que las recomendaciones estén matizadas por el conocimiento del contexto y entorno donde se van a aplicar (Sistema Nacional de Salud) y de los recursos disponibles (atención primaria, especializada y servicios sociales).
- La identificación y análisis del contexto particular contribuirá al éxito en el proceso de implementación de la GPC, entendiéndose por contexto el conjunto de influencias en los diferentes niveles; desde el más externo, determinado por las políticas sanitarias vigentes (estatales, autonómicas o locales) hasta otras influencias más específicas, determinadas por la organización profesional o profesionales concretos.

En este sentido, en España resulta complejo desarrollar estrategias integrales, dado que el SNS está compuesto por 17 servicios de salud, con diferentes formas de gestión, regulación, planificación y provisión. En algunas comunidades autónomas se han desarrollado planes de salud (con programas específicos de prevención y atención a la cronicidad) y planes sociosanitarios que podrían facilitar procesos de implementación. Sin embargo, no son uniformes en el conjunto del estado Español. No obstante, como se puede apreciar primero por la constitución del grupo elaborador, colaborador y revisor de la GPC, así como por las acciones de implementación delineadas, se desprende que se pretende implementar la presente guía a nivel del conjunto del Sistema Nacional de Salud (SNS). Dado que esta GPC está dirigida también a profesionales que trabajan en el ámbito privado, el interés de la misma se aplica a todo el sistema de salud español.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Aún cuando la asistencia al RN con EHI moderada o grave se realiza en el ámbito de Servicios de Neonatología de nivel III (públicos o privados), la mayoría de pacientes nace en hospitales de nivel II, por ello en la implementación deberán tenerse en cuenta además las posibles diferencias entre la asistencia pública o privada, así como los niveles asistenciales en su forma de trabajo, estructura y jerarquía. También deberán considerarse las diferentes capacidades de aprendizaje y de cambio con la que cuentan las diferentes organizaciones. Y, por último, hemos de tener muy presente que en la asistencia sanitaria no sólo intervienen los profesionales sanitarios, el paciente con EHI y su familia sino que también tienen un papel importante el entorno social y laboral del paciente, así como los servicios de la administración, los trabajadores sociales, los psicólogos y la propia sociedad. Elementos que juegan un papel no baladí en el éxito de una implementación eficaz.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

10. Líneas de investigación futura

Como señalábamos al principio de esta GPC, tanto el diagnóstico como el tratamiento de los niños con EHI ha experimentado un avance muy importante en los últimos años. En cada pregunta clínica los autores de esta GPC han señalado las incógnitas actuales así como las líneas de investigación futura. Todas ellas se describen a continuación:

Factores de riesgo / comorbilidad

- Se requieren ECA aleatorizados y enmascarados que evalúen las concentraciones de oxígeno y la saturación sanguínea más adecuadas para conseguir una mejor respuesta a las medidas de reanimación del RN asfíctico, menor mortalidad y mejor desarrollo neurológico a largo plazo.
- Se precisan más estudios acerca del riesgo de muerte y morbilidad neurológica asociados a puntuaciones de Apgar 0, 1 y 2 en neonatos que reciben hipotermia terapéutica. Es preciso que los estudios diferencien con mayor precisión discapacidad moderada de grave y se muestren los resultados asociados a una puntuación de Apgar 0, 1 o 2 por separado. Los estudios no deberían excluir del análisis a los RN fallecidos en la sala de reanimación, a los que presentan signos clínicos de muerte aparente, ni a los que ingresan moribundos en las unidades de cuidados intensivos. Se debería mostrar el motivo del fallecimiento y, cuando sea debido a limitación del esfuerzo terapéutico, señalar los datos objetivos (clínicos, neuroimagen, electroencefalografía, marcadores bioquímicos) en base a los cuales se ha tomado la decisión.
- Se requieren más estudios aleatorizados y controlados o de cohortes prospectivas con análisis multivariante de la diversidad de factores potencialmente adversos sobre el sistema nervioso en las primeras horas de vida y con la consideración del tiempo de exposición al potencial factor adverso. También es preciso que dichos factores se correlacionen con clasificaciones del neurodesarrollo graduadas y precisas.

Tratamiento

- Aunque la hipotermia terapéutica iniciada en las primeras 6 horas de vida tiene un demostrado efecto neuroprotector en el RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal moderada o grave y constituye la única intervención neuroprotectora que se emplea en la práctica clínica a día de hoy, dicho efecto beneficioso es relativamente modesto, de modo que, entre los pacientes tratados, la mortalidad es de alrededor de un 25%, y aproximadamente un 20% sobreviven con secuelas. Por este motivo, son necesarias más investigaciones que conduzcan a optimizar este tratamiento (por ejemplo, resolver la cuestión de si el enfriamiento debería ser más profundo o más prolongado). Asimismo, es muy deseable el desarrollo de nuevas intervenciones a aplicar en combinación con la hipotermia, con el objeto de mejorar el efecto neuroprotector. Además, a día de hoy no existen tratamientos neuroprotectores que puedan emplearse de forma segura en el RN prematuro con EHI. De cara a corroborar el beneficio a más largo plazo (6-8 años) de la hipotermia, es de gran importancia la publicación de los datos de seguimiento a dicha edad de todos los ECA realizados. Se está investigando mediante un ECA es si el enfria-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

miento pasado el «periodo ventana» de 6 horas es beneficioso en comparación con el mantenimiento de normotermia. Es de interés que en este estudio los RN de la población control reciben una vigilancia estricta de la temperatura, y la hipertermia es agresivamente prevenida o tratada.

- Investigaciones futuras pueden ayudar a dilucidar si un enfriamiento más profundo o más prolongado pudiera acompañarse de un efecto neuroprotector más potente. Asimismo, es muy deseable el desarrollo de nuevas intervenciones a aplicar en combinación con la hipotermia, especialmente en el RN con EHI grave.
- Por último, una limitación importante de los ECA de hipotermia es la dificultad en la prevención de la hipertermia descrita en los grupos control, que pudo acentuar el efecto protector asociado a la hipotermia. Dado que la hipotermia terapéutica iniciada en las primeras 6 horas de vida constituye el tratamiento estándar para el RN con EHI moderada o grave en nuestro entorno, es muy poco probable que nuevos ensayos resuelvan con mayor precisión si la gravedad de la encefalopatía condiciona la efectividad del tratamiento con hipotermia.
- Dado que la hipotermia terapéutica iniciada en las primeras 6 horas de vida constituye el tratamiento estándar para el RN con EHI moderada o grave en nuestro entorno, es muy poco probable que nuevos estudios ayuden a dilucidar con mayor precisión el valor pronóstico de la categorización clínica de la EHI perinatal en ausencia de intervenciones neuroprotectoras y su papel en la selección de los pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento con hipotermia.
- Dado que la hipotermia terapéutica constituye el tratamiento estándar para el RN con EHI moderada o grave en nuestro entorno, es muy poco probable que nuevos estudios ayuden a responder con mayor precisión esta pregunta, a excepción de análisis adicionales de los ECA publicados o estudios de seguimiento a más largo plazo.
- Son necesarios ECA multicéntricos controlados y aleatorizados, ciegos que permitan determinar el efecto de los distintos fármacos sobre la mortalidad y el neurodesarrollo a largo plazo en RN con EHI moderada y grave. Estos ensayos, en cualquier caso, deberían realizarse en conjunción con el tratamiento con hipotermia. En los tratamientos analizados en esta guía, estaría justificado hacer ECAs con más pacientes, dado que son tratamientos cuya eficacia biológica ha sido demostrada en estudios preclínicos y experimentales de animales y existe cierta evidencia de beneficio en otros grupos de pacientes neonatales. Dado el elevado número de tratamientos que podrían ser utilizados como terapia coadyuvante con la hipotermia, es necesario establecer una secuencia ordenada a partir de ensayos experimentales que permita seleccionar de la forma más eficiente posible aquellos con más probabilidad de éxito en las últimas fases de los ECA. En este sentido, sería deseable una red multinacional que coordinara los potenciales ensayos terapéuticos y que difundiera aquellos tratamientos que no han sido exitosos en las fases más iniciales de su aplicación para ganar en eficiencia. La utilización de criterios de inclusión sencillos, con pautas homogéneas de administración de los tratamientos y evaluaciones de la discapacidad con pruebas similares facilitaría la comparación de resultados en futuros MA. Los RN con EHI moderada o grave serían los candidatos a participar en estos ECA ante la evidencia existente que la hipotermia terapéutica es beneficiosa en este grupo de pacientes. Dadas las limitaciones existentes por la estrecha «ventana terapéutica» en este grupo de niños, por debajo de las 6 horas después del nacimiento, sería recomendable establecer estrategias que permitan informar a los padres antenatalmente sobre la posibilidad de aplicar estas terapias en el caso de ser necesario.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

- Son necesarios ensayos clínicos multicéntricos, controlados, aleatorizados, ciegos y con una potencia suficiente para dilucidar el efecto de los distintos fármacos de forma concomitante con el tratamiento con hipotermia sobre la mortalidad y el neurodesarrollo a largo plazo en recién nacidos con EHI moderada y grave.
- Existen algunos tratamientos cuya eficacia biológica ha sido demostrada en estudios preclínicos y experimentales de animales y existe cierta evidencia de beneficio en otros grupos de pacientes neonatales, por lo que sería deseable su inclusión en estudios de farmacocinética y seguridad. De la misma forma, tratamientos como la EPO o topiramato que apuntan evidencia de seguridad, son potenciales candidatos para ser incluidos en ensayos multicéntricos que determinen desenlaces de muerte y discapacidad a largo plazo. Dado el elevado número de tratamientos que podrían ser utilizados como terapia coadyuvante con la hipotermia, es necesario establecer una secuencia ordenada a partir de ensayos experimentales en el laboratorio y en animales que permita seleccionar de la forma más eficiente posible aquellos con más probabilidad de éxito en las últimas fases de los ensayos clínicos. En este sentido, sería deseable una red que coordinara los potenciales ensayos terapéuticos y que difundiera aquellos tratamientos que no han sido exitosos en las fases más iniciales de su aplicación para ganar en eficiencia. La utilización de criterios de inclusión sencillos, con pautas homogéneas de administración de los tratamientos y evaluaciones con test de la discapacidad similares facilitaría la comparación de resultados en futuros metanálisis. Los RN con EHI moderada o grave serían los candidatos a participar en estos ensayos ante la evidencia existente que la hipotermia terapéutica es beneficiosa en este grupo de pacientes. Dadas las limitaciones existentes por la estrecha «ventana terapéutica» en este grupo de niños, por debajo de las 6 horas después del nacimiento, sería recomendable establecer estrategias que permitan informar a los padres antenatalmente sobre la posibilidad de aplicar estas terapias en el caso de ser necesario.
- Se precisan estudios aleatorizados, controlados enmascarados adecuadamente y con una adecuada potencia (tamaño muestral) que examinen si el tratamiento de las crisis eléctricas tiene un impacto beneficioso o no sobre la morbimortalidad neurológica en neonatos con EHI en tratamiento con hipotermia.
- Se necesitan más estudios que evalúen el estrés y malestar asociado a la hipotermia terapéutica, así como el impacto de ambos sobre la estabilidad fisiológica y la morbimortalidad neurológica. También es preciso conocer si el empleo de derivados opiodes de manera sistemática en niños con EHI tiene un efecto neuroprotector. Se recomienda que los estudios que evalúen la eficacia neuroprotectora de la hipotermia señalen esta variable y ajusten los resultados por esta variable.

Estudios pronósticos

- El número de pacientes valorados con EEGa tratados con hipotermia todavía es escaso. Futuros trabajos que evalúen la capacidad predictiva deberían incluir pacientes con esta terapia, evaluados en diferentes momentos de vida y con seguimiento neurológico a largo plazo. Así mismo los resultados son expresados de forma muy heterogénea; área bajo la curva ROC, otros aportando sólo sensibilidad y especificidad. En el presente son necesarios estudios riguroso en los que se incluya una evaluación formal del desarrollo a largo plazo. Es importante que los trabajos incluyan el porcentaje de paciente que fallece por limitación terapéutica para poder valorar mejor la capacidad predictiva del EEGa en todos los desenlaces que incluyan muerte. Se debe explorar en futuros estudios el po-

Hará transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no haya sido revisada.

tencial impacto en su estrés parental de la monitorización de la actividad electrocortical mediante el EEGa durante el cuidado intensivo de su hijo.

- El número de pacientes valorados con RM cerebral tratados con hipotermia todavía es escaso. Futuros trabajos que evalúen la capacidad predictiva deberían incluir pacientes con esta terapia, evaluados en diferentes momentos de vida y con seguimiento neurológico a largo plazo. Es muy importante poder analizar de forma separada la RM realizada en los primeros días de vida de la realizada pasada la primera semana, ya que la RM precoz suele ser utilizada por los clínicos para apoyarse en la toma de decisiones y para poder dar información pronóstica a las familias. Aunque en el presente MA se ha analizado el valor pronóstico de la RM convencional en la práctica clínica suele evaluarse junto con otras secuencias, como son la HMRS y la difusión (en estudios precoces probablemente incrementarían el valor predictivo de esta técnica de imagen). Así mismo, los resultados publicados son expresados de forma muy heterogénea; área bajo la curva ROC, otros aportando sólo sensibilidad y especificidad. En el presente son necesarios estudios rigurosos y con una metodología más precisa, así como desenlaces uniformes y con especificación de la gravedad, de acuerdo a clasificaciones estandarizadas de la gravedad de la discapacidad, como el GMFCS o la puntuación en la escala de Bayley. Es importante que los trabajos incluyan el porcentaje de pacientes en los que los hallazgos de RM ayudaron a establecer la limitación terapéutica, para poder valorar mejor la capacidad predictiva de la RM en todos los desenlaces que incluyan muerte. Se debe explorar en futuros estudios el potencial impacto en su estrés parental de la RM durante el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- La investigación en biomarcadores con capacidad predictiva en RN con EHI durante los últimos 20 años es alentadora, pero está limitada por los tamaños muestrales pequeños (por proceder la población estudiada de hospitales únicos y no de estudios multicéntricos), existir heterogeneidad de los momentos de determinación, utilizarse medidas clasificación del neurodesarrollo impreciso, y el no enmascaramiento en muchas ocasiones y tener los estudios un riesgo considerable de sesgo. Así mismo, los resultados son expresados de forma muy heterogénea; área bajo la curva ROC, otros aportando sólo S y E y, en ocasiones, se aportan sólo niveles sin medidas de capacidad diagnóstica/pronóstica. En el presente son necesarios estudios rigurosos y con una metodología más precisa, así como desenlaces uniformes y con especificación de la valoración del desarrollo: puntuación en escalas de desarrollo, y retraso significativo del desarrollo evaluado con pruebas estandarizadas.

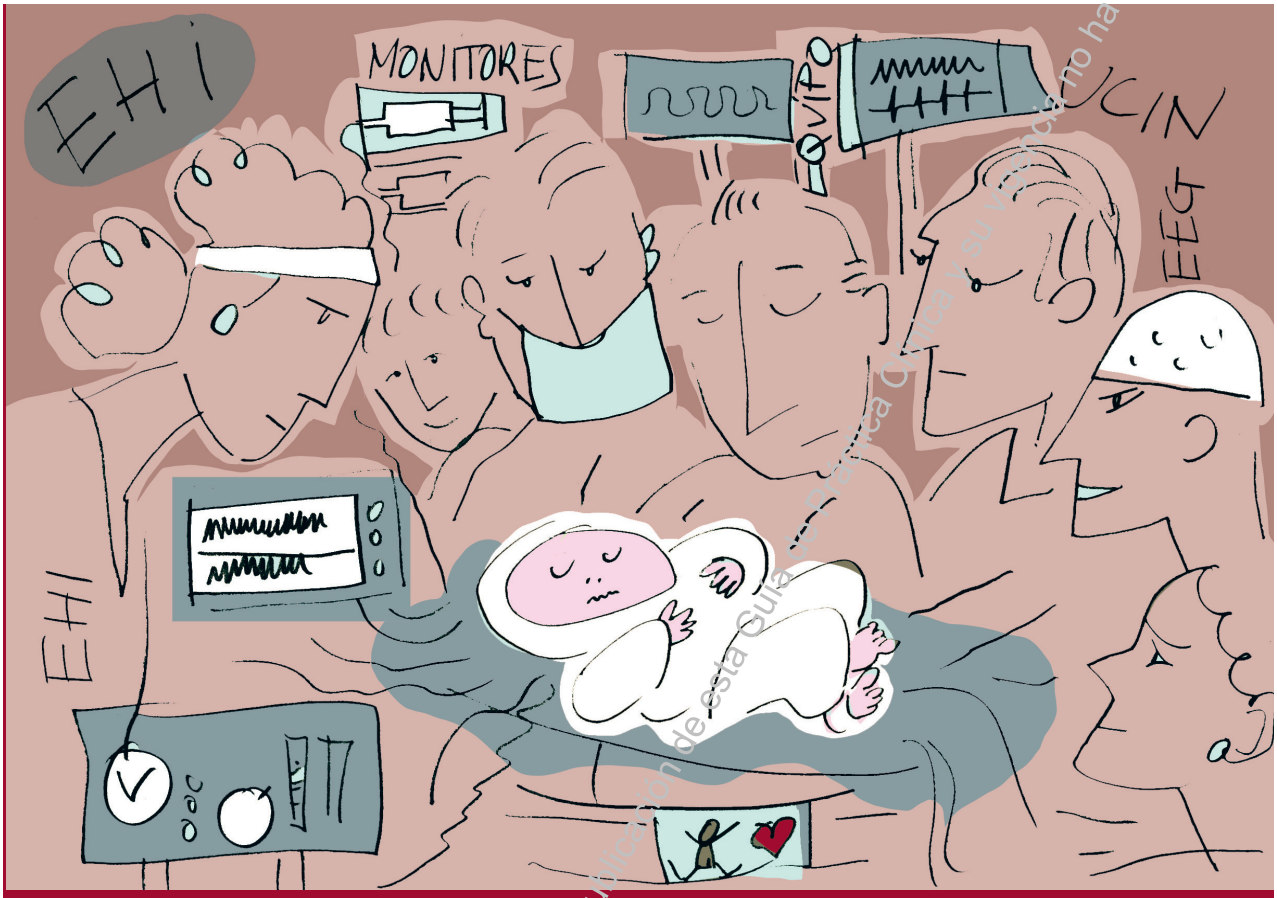
Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexos

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 1. Guía para madres y padres



Encefalopatía Hipóxico-Isquémica e Hipotermia Terapéutica

GUÍA PARA MADRES Y PADRES

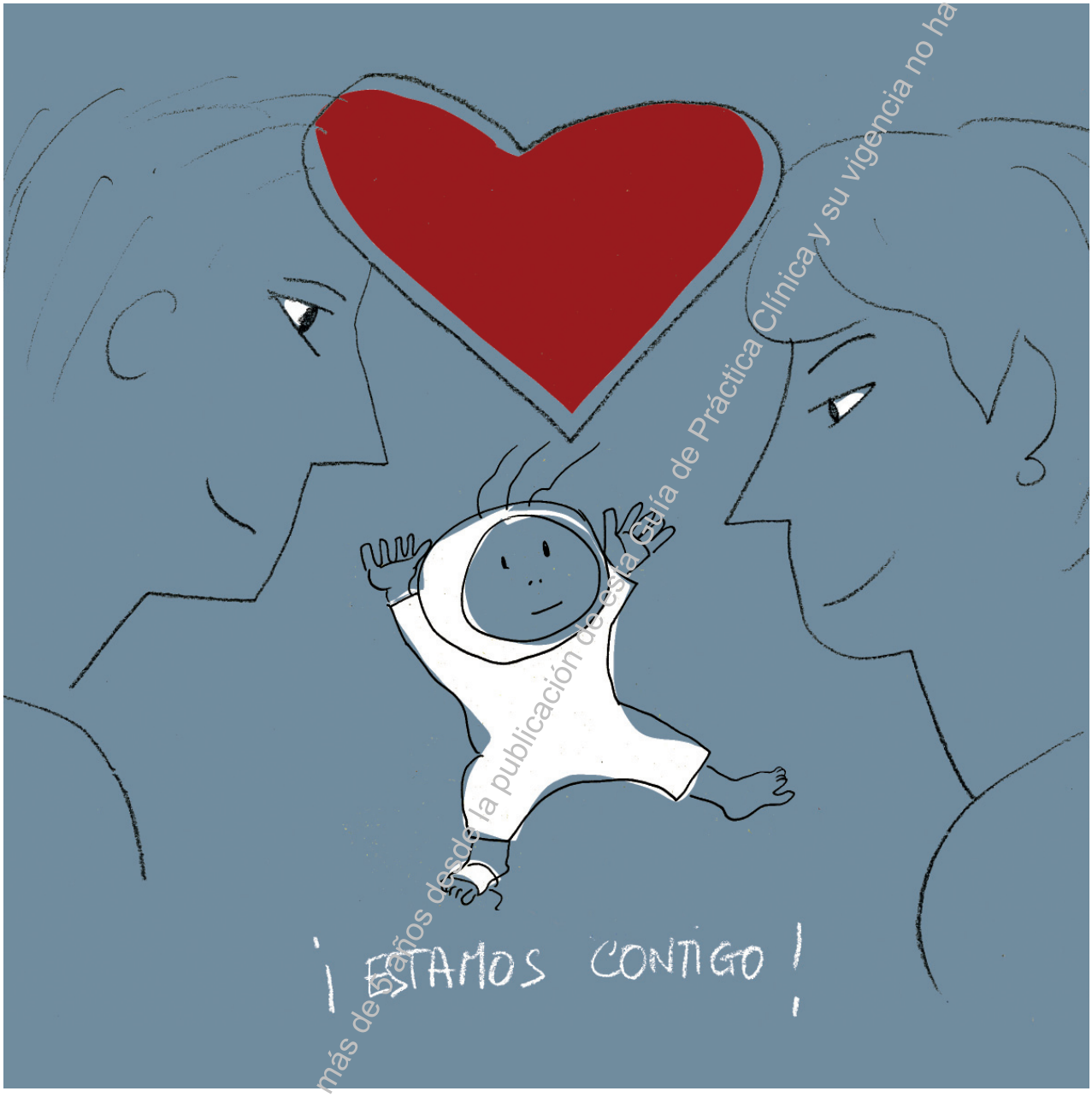
Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su versión no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

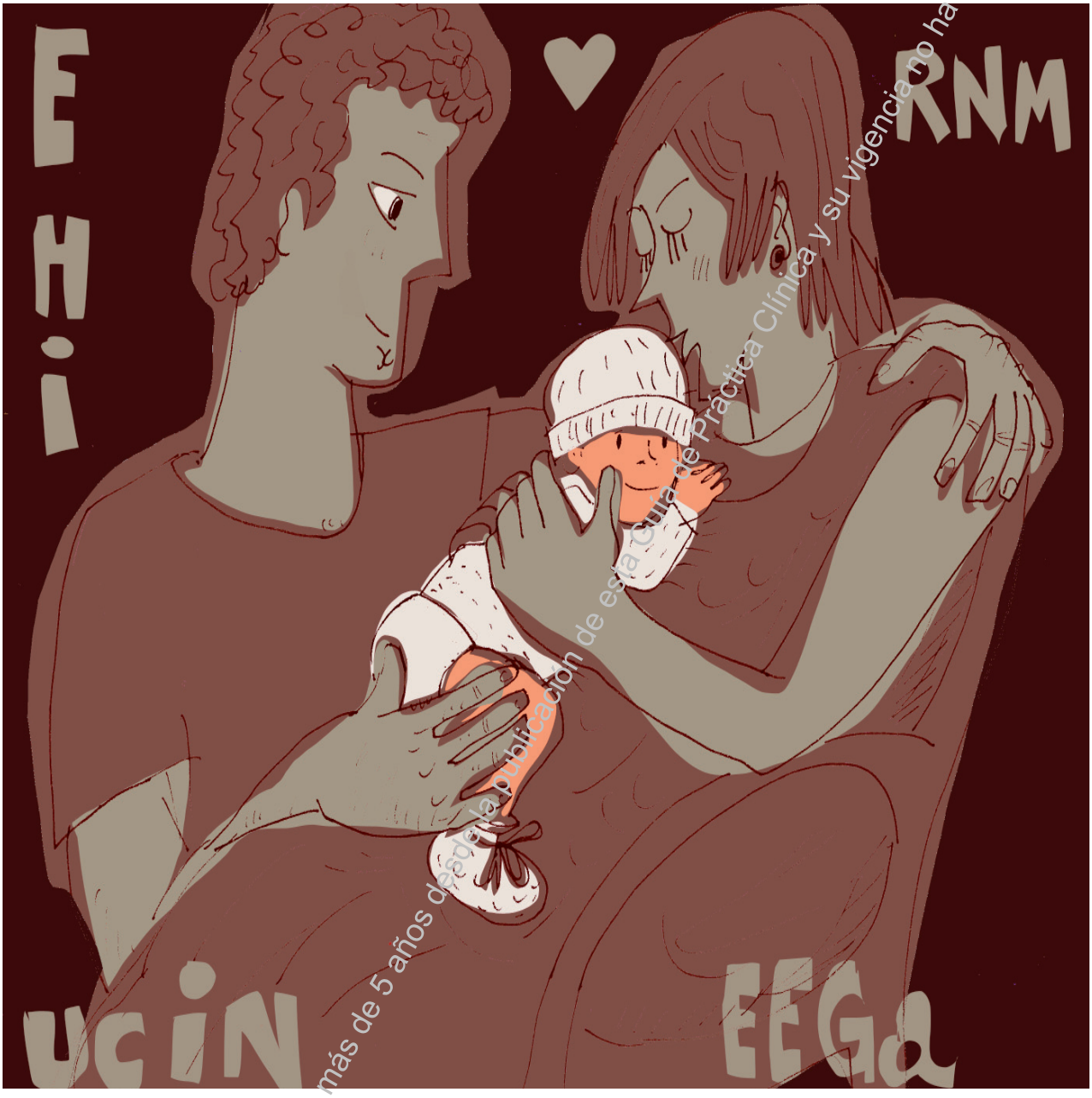
Esta información para madres y padres forma parte de la "Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido". Existe también una versión en formato electrónico en la página web de GuíaSalud (http://www.guiasalud.es) y de la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) (http://aquas.gencat.cat). En estas páginas web puede consultarse, además, la versión completa y resumida de la GPC.

"Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III (organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad) y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad".

Edición: 2014
Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
NIPO: 680-14-139-1
Depósito legal: B 11148-2015
Ilustraciones: © Xavier Krauel Vidal (cedidas gratuitamente para esta Guía)
Diseño gráfico y maquetación: Sara Pareja



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

"Echas de menos las informaciones, yo quería saber más"

"Te dicen que está en hipotermia y no sabes realmente qué es"

"Lo que más me gustaba era la alegría que había allí dentro"

"Es un trato muy humano, realmente era como estar en familia y eso también ayuda"

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

PRÓLOGO E INTRODUCCIÓN

ABECÉ DE LA ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA

¿Qué es la encefalopatía hipóxico-isquémica?
¿Cómo se manifiesta la EHI?
¿Cuáles pueden ser las causas que originan la EHI?
¿Quiénes forman el equipo que cuida al recién nacido?
¿Qué sucede durante las primeras horas y días?
¿Qué informaciones recibimos durante los primeros días?

TRATAMIENTO Y CUIDADOS

¿Qué es la hipotermia terapéutica?
¿Cuándo se puede necesitar hipotermia terapéutica?
¿Cómo se logra disminuir la temperatura al recién nacido?
¿Qué otro equipamiento necesita el recién nacido para el tratamiento de hipotermia?
¿Siente dolor el bebé cuando está en hipotermia?
¿Dónde puede llevarse a cabo la hipotermia?
¿Cómo se traslada de forma urgente al bebé?

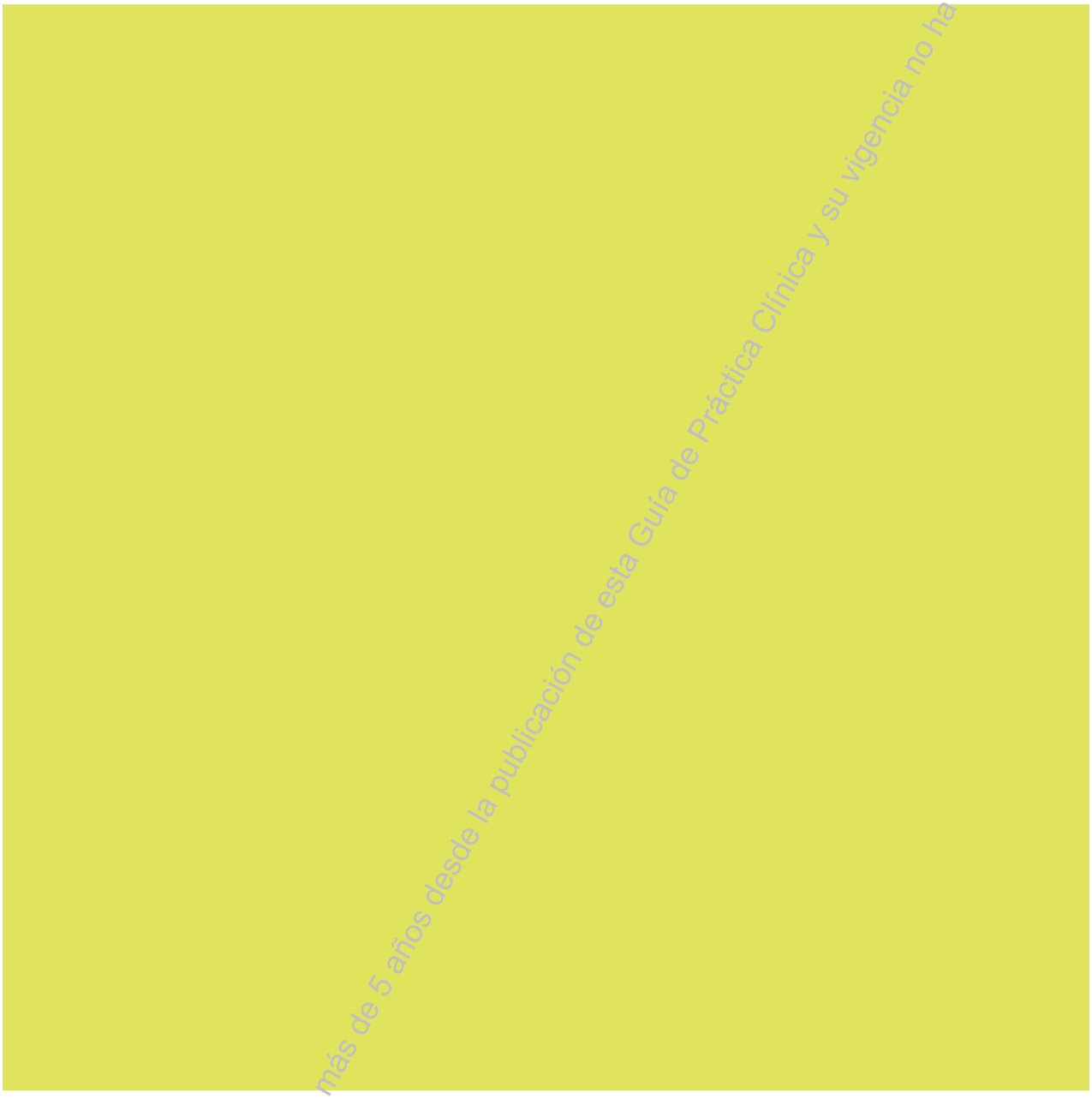
DESENLACE Y AYUDA

¿Qué secuelas puede conllevar la encefalopatía hipóxico-isquémica?
¿Qué ocurre cuando el tratamiento de hipotermia no puede ayudar al bebé?
¿Qué puede ayudar a los padres a afrontar los momentos difíciles?

de la A a la Z

Adecuación del esfuerzo terapéutico; Alimentación enteral; Alimentación oral; Alimentación parenteral; Analgésicos; Antibióticos; Anticonvulsivantes; Atención temprana; Catéter/vía; Catéter umbilical; Consentimiento informado; Constantes vitales; Convulsiones; Ecografía cerebral; Ecografía doppler; Electroencefalograma integrado por amplitud; Encefalopatía hipóxico-isquémica; Equipo de enfriamiento; Equipo de profesionales que cuida; Escala para evaluar la encefalopatía hipotonía; Incubadora de transporte; Inotrópicos; Líquido cefalorraquídeo; Metabolismo cerebral; Monitorización cardiorrespiratoria; Nido; Parálisis cerebral; Punción lumbar; Recalentamiento; Resonancia magnética; Respirador; Saturímetro; Sedantes; Sonda nasogástrica/orogástrica; Sonda vesical; Toma de decisiones; Tono muscular; Tratamiento de hipotermia; Tratamiento desproporcionado; Unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



PRÓLOGO E INTRODUCCIÓN

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Prólogo

Esta Guía para madres y padres de recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) tiene como objetivo dar respuesta a las necesidades de información y soporte que tienen las familias durante el ingreso hospitalario de su hijo. Acercarles al entorno, a los profesionales y a los cuidados que está recibiendo su hijo puede ayudarles a comprender mejor lo que sucede durante los primeros días de ingreso. Esta Guía es el resultado del trabajo en equipo de un grupo de profesionales de distintas disciplinas y de las vivencias de madres y padres de recién nacidos con EHI.

Nuestro deseo es que pueda ayudarles en estos momentos difíciles.

Alfredo García-Alix
Coordinador clínico.
En representación del Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Introducción para los padres

La encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal (EHI) es una causa importante de morbimortalidad en el período neonatal y de discapacidad permanente, que afecta en España a uno de cada mil recién nacidos vivos. La hipotermia terapéutica es un tratamiento eficaz y seguro para disminuir la mortalidad y la discapacidad de los recién nacidos con EHI moderada/grave y es en la actualidad el tratamiento estándar.

Vuestro hijo recién nacido tiene una EHI y se encuentra en la unidad de cuidados intensivos neonatales para recibir tratamiento con hipotermia terapéutica. Es una situación inesperada, difícil y todo sucede muy rápido: el ingreso urgente del bebé, la gravedad de la situación, los procedimientos invasivos, las decisiones, la incertidumbre por el pronóstico y lo que va a suceder…

Con esta Guía queremos allanaros el camino facilitándoos información desde la voz de padres que han vivenciado esta misma situación y han enfrentado momentos, preguntas y dudas similares a las vuestras.

La Guía está escrita de forma sencilla y está estructurada en cuatro apartados diferenciados por colores.

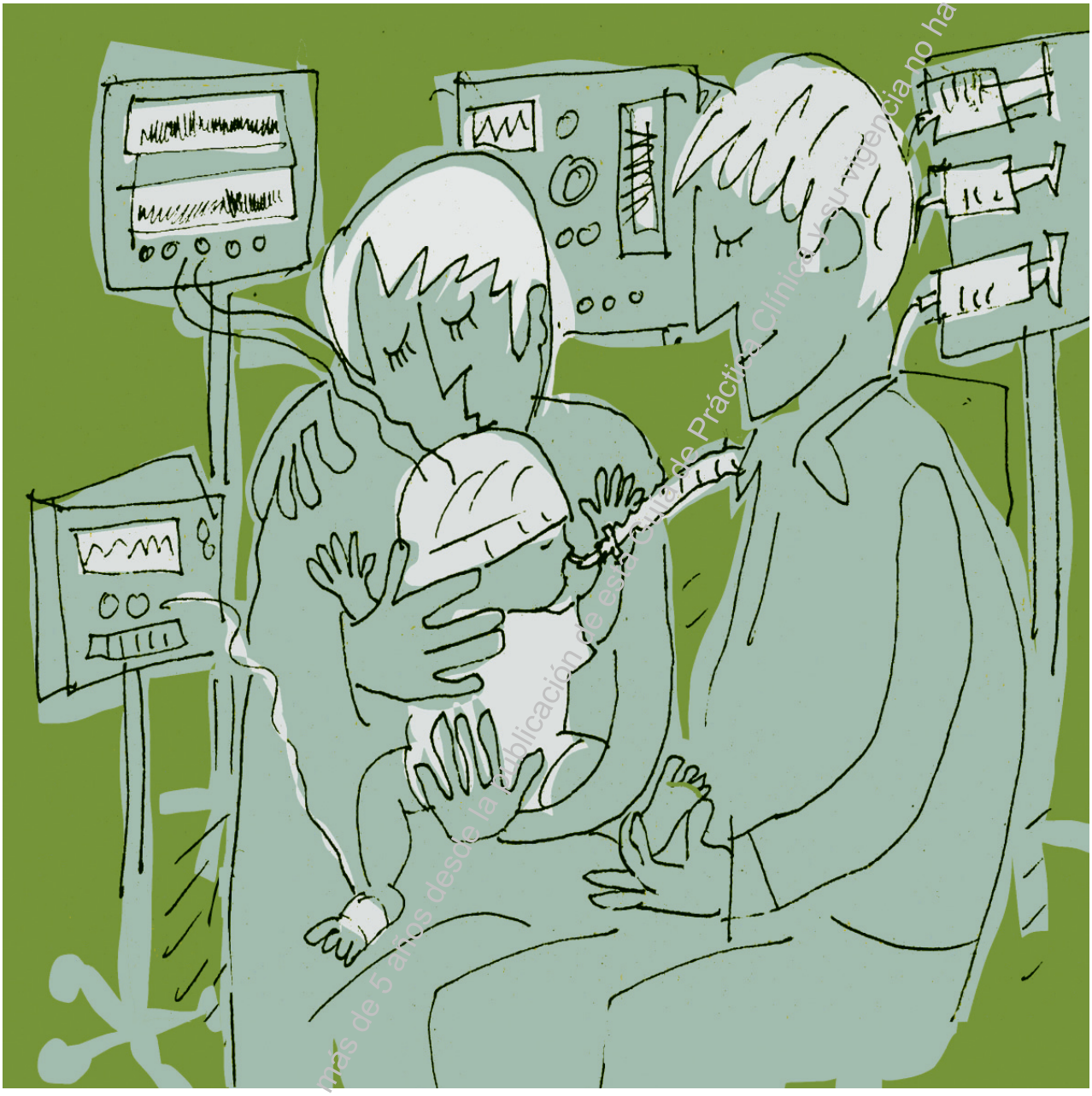
Las páginas con tonalidad verde ayudan a saber qué le ha ocurrido a mi bebé; las de tonalidad granate facilitan comprender lo que le está ayudando y las de color naranja permiten entender mejor el presente y el futuro próximo; en las páginas finales con tonalidad azul, se encuentran las palabras que puedo tener dificultades para entender.

Para finalizar, queremos expresar nuestro profundo agradecimiento a las familias que, desinteresadamente, compartieron con nosotros la experiencia de ingreso hospitalario de sus hijos y, sin las cuales, esta Guía no se hubiera podido llevar a cabo.

Nuestra gratitud, también, al Dr. Xavier Krauel por su sensibilidad artística para captar la complejidad y el universo emocional de las familias y plasmarlo en los dibujos que ilustran esta Guía. A Carlos Alaez, por su cuidadoso trabajo fotográfico que facilitó a los padres hablar de situaciones no siempre sencillas. Y a Sara Pareja y su hija Berta por su profesionalidad y compromiso para diseñar y maquetar la mejor de las guías posibles.

Verónica Violant y Nuria Herranz

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



ABECE DE LA ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

¿Qué es la encefalopatía hipóxico-isquémica?

La *encefalopatía hipóxico-isquémica* (EHI) es el estado clínico que resulta de la falta de oxígeno y sangre en el cerebro inmediatamente antes o durante el nacimiento. Dependiendo de la intensidad de esta carencia, puede, además, provocar daño en otros órganos internos como el corazón, riñones, hígado e intestinos.

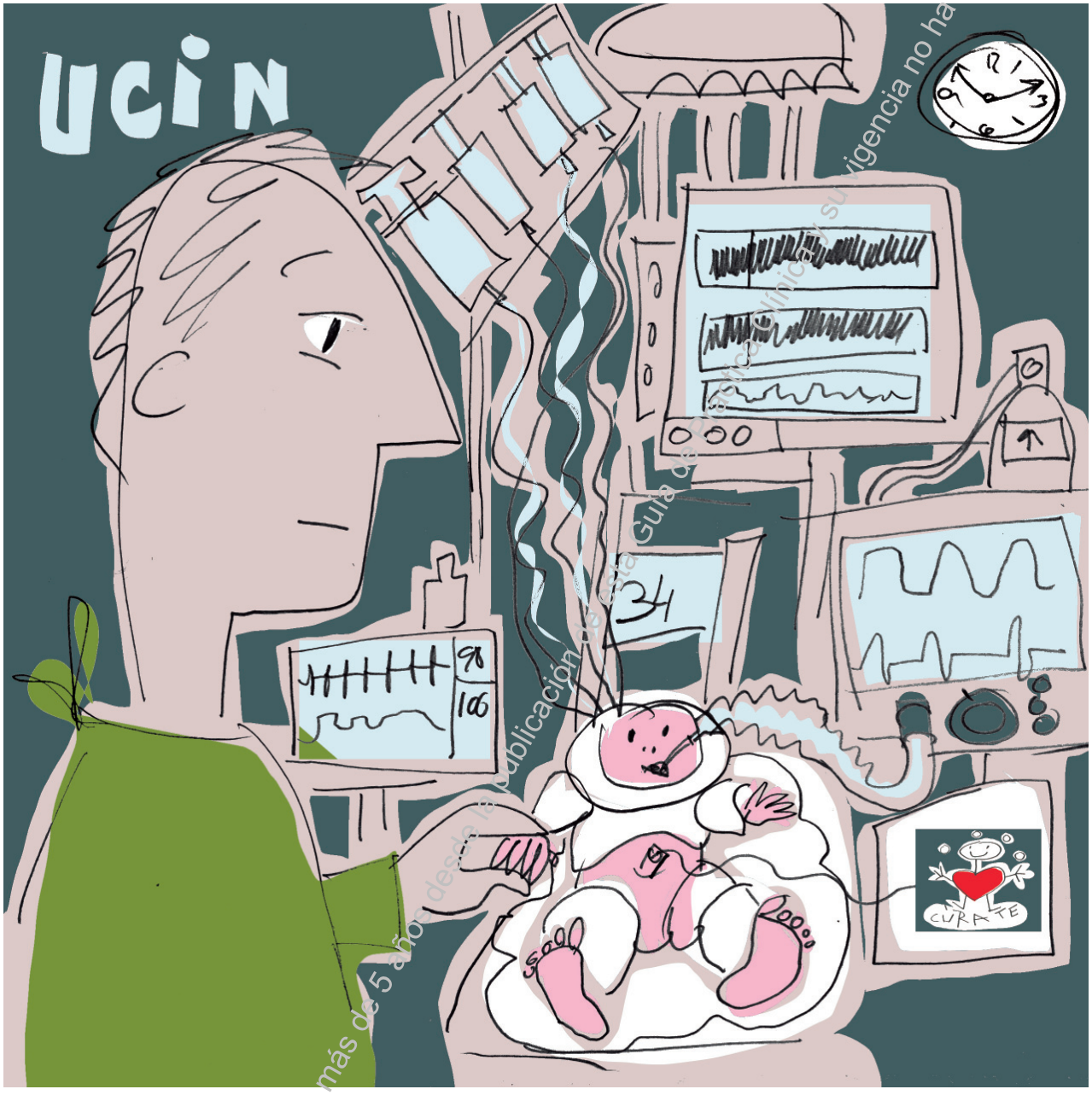
¿Cómo se manifiesta la EHI?

La EHI se manifiesta por una serie de alteraciones observables en el recién nacido, como son: la menor capacidad para despertar y mantenerse despierto, la alteración del *tono muscular* y la postura, el bajo nivel de respuesta a estímulos y, con frecuencia, la aparición de *convulsiones*. En base a estos signos se gradúa como leve, moderada o grave.

¿Cuáles pueden ser las causas que originan la EHI?

Todas aquellas situaciones que provoquen interrupción del aporte de sangre y oxígeno al feto. Esto puede ocurrir debido a diversas causas: un paso anómalo de la sangre entre la madre y el feto, un desprendimiento de la placenta, una compresión importante del cordón umbilical o, incluso, una rotura del útero. Pero con frecuencia, no se llega a conocer con certeza la causa de este déficit.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

¿Quiénes forman el equipo que cuida al recién nacido?

El bebé y la familia reciben atención de diferentes profesionales al mismo tiempo (neonatólogos, enfermeras, auxiliares de enfermería, neurólogo, psicólogo y especialistas de atención temprana). Estos forman *el equipo de profesionales que cuidan* al recién nacido y trabajan en colaboración continua entre ellos y con la familia. Esto permite lograr los mejores resultados de salud tanto para el recién nacido como para la familia.

¿Qué sucede durante las primeras horas y días?

En esas primeras horas suceden muchas cosas. Los padres serán informados de la situación clínica del bebé, de la necesidad de iniciar el *tratamiento de hipotermia* y, en ocasiones, deberán autorizar el traslado urgente del bebé a otro hospital.

Una vez iniciado el tratamiento, éste se mantiene durante las 72 horas siguientes. El recién nacido permanecerá en el mismo entorno y se le realizarán controles reglados y todos los cuidados necesarios para lograr su máxima estabilidad. La información obtenida de estos procedimientos ayuda a los profesionales a valorar la situación del recién nacido

"Como era mi marido el que más estaba informándose con los médicos, yo estaba en mi habitación porque como estaba delicada..."

"Con la información que nos dio, la verdad es que nos tranquilizó"

"Te dicen que está en hipotermia y no sabes realmente qué es"

"Echas de menos las informaciones, yo quería saber más"

"Lo que yo nunca tuve claro es qué enfermedad es ésta, o sea de qué dependió todo lo que pasó"

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



"aparte de las explicaciones, si no entendías algo siempre te lo explicaban otra vez; a veces con los nombres técnicos yo me pierdo"

"Pero aquí yo soy madre, yo soy padre"

"Yo quería saber cuál es el problema de mi hijo y qué hago con él exactamente, ¿no?"

y a adaptar este tratamiento a sus necesidades. Una vez completadas las 72 horas, la temperatura del recién nacido se aumentará lentamente (0,5°C por hora) hasta alcanzar la temperatura normal de 36,5-37°C. Este procedimiento (conocido como *recalentamiento*) tiene una duración estimada de al menos 6 horas.

Los primeros días son los momentos de mayor tensión y, en algún momento, si el padre o la madre están separados por encontrarse en hospitales diferentes, pueden sentirse solos. Si ocurre esto, compartir el proceso con otra persona de confianza y/o el equipo de profesionales, puede ayudar a sentir mayor seguridad.

¿Qué informaciones recibimos durante los primeros días?

En general hay tres momentos de información importantes:

- Durante las primeras horas, se realiza la evaluación clínica del estado neurológico y de la actividad eléctrica del cerebro (*electroencefalograma integrado por amplitud, EEGa*). En base a esta evaluación se decide si se precisa *tratamiento de hipotermia.*
- En las siguientes 72 horas, la monitorización continua con el electroencefalograma integrado

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

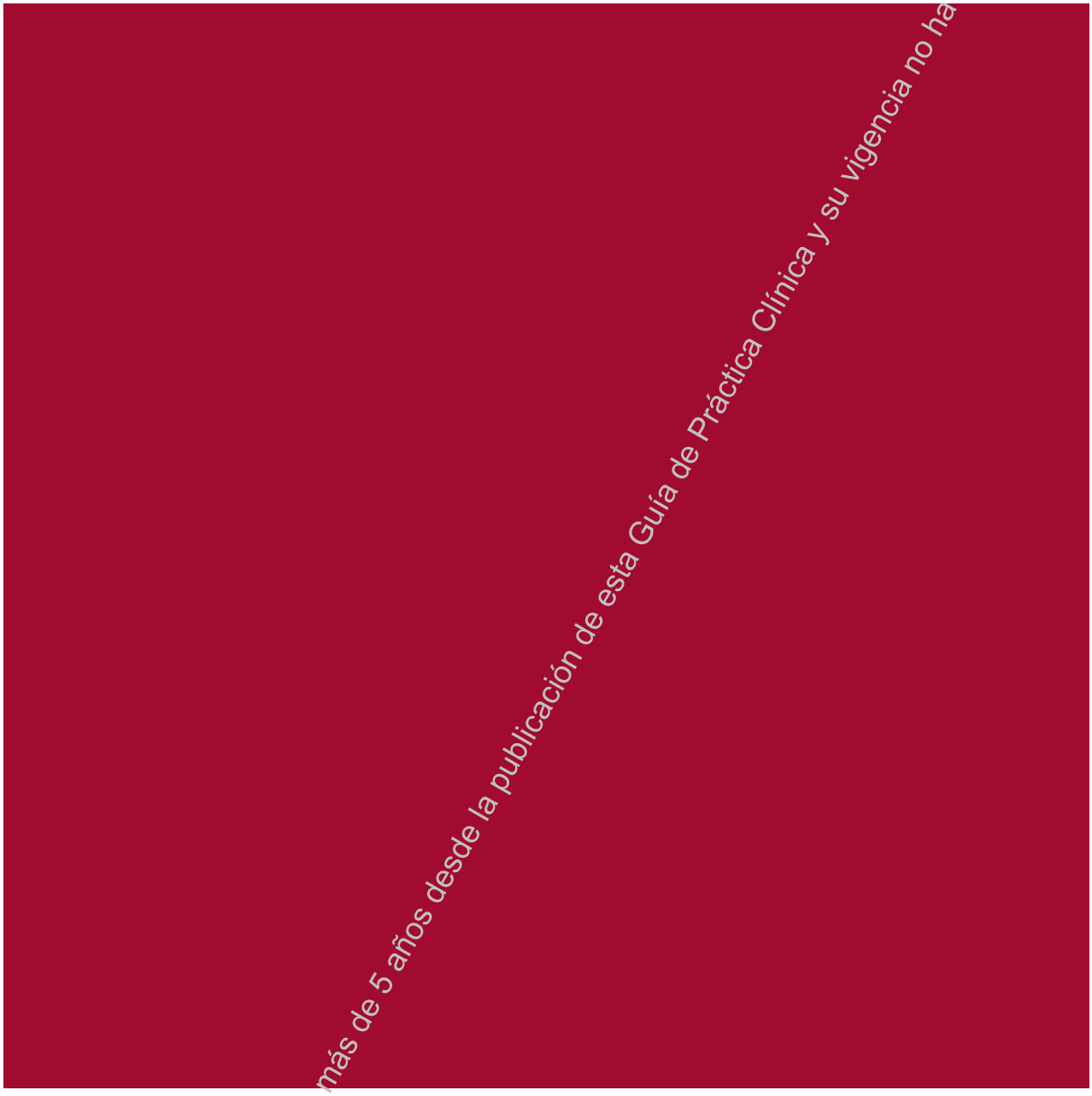
por amplitud (*EEGa*) de la actividad electro cerebral, los estudios de imagen (*ecografía cerebral doppler*) y, en ocasiones, el *análisis del líquido cefalorraquídeo* obtenido mediante una *punción lumbar*, permiten dar información a los padres del nivel de gravedad del bebé.

- A partir de la semana de vida, habitualmente se realiza una prueba de imagen cerebral, llamada *resonancia magnética*, que permite tener mayor información respecto a si hay daño cerebral o no, la extensión y gravedad del mismo, si lo hubiese.

En estos primeros días los padres y la familia pueden estar desbordados y sentirse invadidos por diferentes sentimientos presentados simultáneamente, como si se estuviera subido en una montaña rusa emocional: ansiedad, miedo, ambivalencia, felicidad, confusión, incomprensión, incertidumbre, tranquilidad, ira, frustración, agradecimiento y desconfianza, entre otros.



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



TRATAMIENTO Y CUIDADOS

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

¿Qué es la hipotermia terapéutica?

Es un tratamiento que consiste en disminuir la temperatura corporal del recién nacido hasta los 33-34°C, con el objetivo de disminuir el *metabolismo cerebral*. Se ha demostrado que esta intervención terapéutica mejora las posibilidades de que el recién nacido no tenga lesiones y aumenta la probabilidad de que sobreviva sin discapacidad.

¿Cuándo se puede necesitar hipotermia terapéutica?

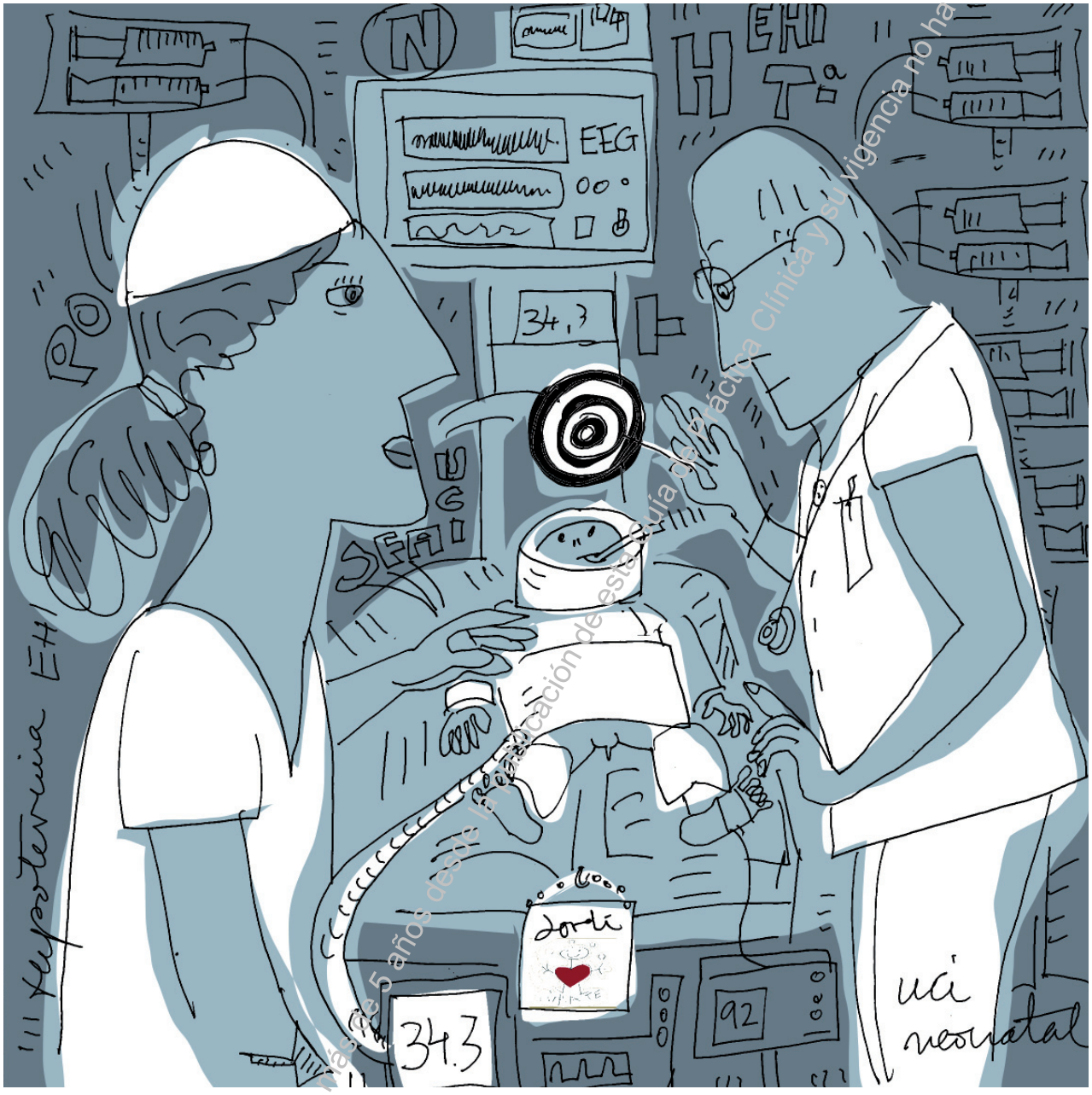
Poco después del nacimiento, en las primeras horas de vida, si el recién nacido presenta signos de *encefalopatía hipóxico-isquémica* el equipo médico iniciará el *tratamiento de hipotermia*. Esta decisión se toma en base al estado neurológico del bebé y la actividad eléctrica del cerebro.

¿Cómo se logra disminuir la temperatura al recién nacido?

Hay diversas formas de disminuir la temperatura del recién nacido, todas son efectivas y la aplicación de una u otra depende del equipo que tiene cada *unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN)*. Todos los equipos funcionan mediante la circulación de un líquido frío alrededor del cuerpo o la cabeza. Los sistemas disponibles en los hospitales son:

- Un traje especial que envuelve el cuerpo del recién nacido
- Un colchón especial sobre el cual se acuesta al recién nacido
- Un casco especial puesto en su cabeza

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

¿Qué otro equipamiento necesita el recién nacido para el tratamiento de hipotermia?

Además del equipo de enfriamiento, el recién nacido necesita ser vigilado estrechamente durante el periodo de hipotermia en la *unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN)*. Se encuentra rodeado de aparatos, cables y *catéteres/vías*. Algunos equipos dan información de las *constantes vitales (frecuencia cardíaca y respiratoria, tensión arterial y saturación de oxígeno)* y otros facilitan al recién nacido la respiración, la hidratación, la nutrición y la eliminación de la orina.

Esta información es necesaria, ya que la falta de oxígeno o sangre puede no sólo afectar al cerebro, sino también a otros órganos. Por otro lado, con el fin de tener más información de la actividad eléctrica cerebral del bebé, durante las primeras 72 horas de vida se le colocan unas agujas diminutas debajo de la piel de la cabeza conectada a un monitor, llamado *electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa)*.

El equipamiento que rodea al recién nacido es muy voluminoso y ocupa por ello una gran parte del espacio. Tanto es así que a los padres les puede resultar difícil ver a su propio bebé de esta manera y generarles sentimientos tales como: impacto, ansiedad, incertidumbre, desapego, incomprensión, frustración, sufrimiento,

"Lo vi con todos los electrodos en la cabeza, por el cuerpecito, todo sondado, pues, un poco de impresión, y me mareé un poco, me subí a la habitación, me relajé y luego volví a bajar"

"A mí me dolía verla así, pero bueno ¿qué vas a hacer?"

"Está sufriendo y tú estás ahí (llanto) y empiezas: ¿pero qué hago?"

"no agrada la imagen que te esperabas de ver a tu hija: tanto cable, tanto... sobre todo cantidad de aparatitos, de lucecitas..."

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



"Cuando nace un bebé normal lo primero que haces es abrazarlo y este bebé está ahi con tubos, pinchazos, heridas, llagas y piensas..."

"Dormir allí, la mañana vengo aquí y los dos niños que estaban ahí en casa estaban con mi hermano, como estoy solo"

desagrado, miedo, desprotección, desconfianza y desautorización para cuidar. Compartir estos sentimientos con otras personas cercanas y/o con los profesionales que os atienden ayudará a poner nombre a vuestras sensaciones y pensamientos y a relativizarlos. Los profesionales son quienes mejor podrán aconsejaros y ayudaros a entender todo lo que rodea y necesita el bebé. "Animaos a preguntar, para clarificar vuestras dudas y aseguraos de haber entendido bien toda la información recibida".

¿Siente dolor el bebé cuando está en hipotermia?

Durante el *tratamiento de hipotermia*, como padres, sentir que vuestro bebé puede estar experimentando dolor por el frío, el equipamiento, los procedimientos o cuidados que se le realizan, puede ser una fuente de estrés.

Si bien disminuir la temperatura corporal del bebé puede causar incomodidad, el bebé recibe una dosis mínima de *sedación* continua para favorecer su confort. También se coloca al recién nacido dentro de un *"nido"* para que su cuerpo se sienta protegido y seguro. El equipamiento no causa dolor y sirve para monitorizar la actividad eléctrica cerebral y las *constantes vitales*.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Los procedimientos y cuidados dolorosos o molestos se realizan siempre con la administración de pequeñas dosis de *analgésicos* y *sedantes* para prevenir y tratar el dolor y, favorecer el confort. Durante estos procedimientos, si así se desea y los profesionales lo consideran oportuno, se puede acompañar al bebé, participar en algún cuidado sencillo y contener su cuerpo (colocando una mano sobre su cabeza y la otra sobre sus piernas flexionadas) para proporcionarle seguridad.

¿Dónde puede llevarse a cabo la hipotermia?

Este tratamiento únicamente se lleva a cabo en las *UCIN*, capacitadas para proporcionar este tratamiento porque disponen tanto del equipo de enfriamiento y de *monitores de vigilancia*, como de profesionales formados en la atención integral al recién nacido con EHI.

Cuando un hospital no dispone de este programa se traslada al recién nacido, de forma urgente a un centro capacitado para iniciar el tratamiento lo antes posible.

¿Cómo se traslada de forma urgente al bebé?

El traslado urgente asegura poder empezar el tratamiento de hipotermia en las primeras horas de vida. El traslado se realiza de forma controlada por un equipo profesional especializado en el transporte de bebés recién nacidos. Ellos inician la hipotermia pasiva, que consiste en lograr que el recién nacido alcance una temperatura de 33-34°C mediante la retirada de fuentes de calor externas.

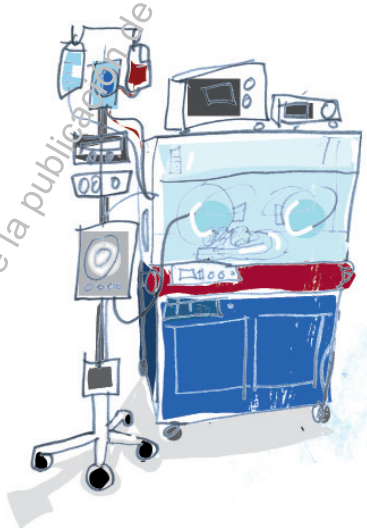
Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En general, el bebé es trasladado en ambulancia o helicóptero sin acompañamiento de sus padres. Este hecho ocasiona una separación temporal del bebé, particularmente si la madre se queda ingresada en el hospital donde ha tenido lugar el nacimiento. Esta situación puede provocar en los padres un sentimiento de aturdimiento. Exteriorizar los propios pensamientos y hablar de ello con alguien de confianza ayuda a clarificar las ideas y serenar los sentimientos.

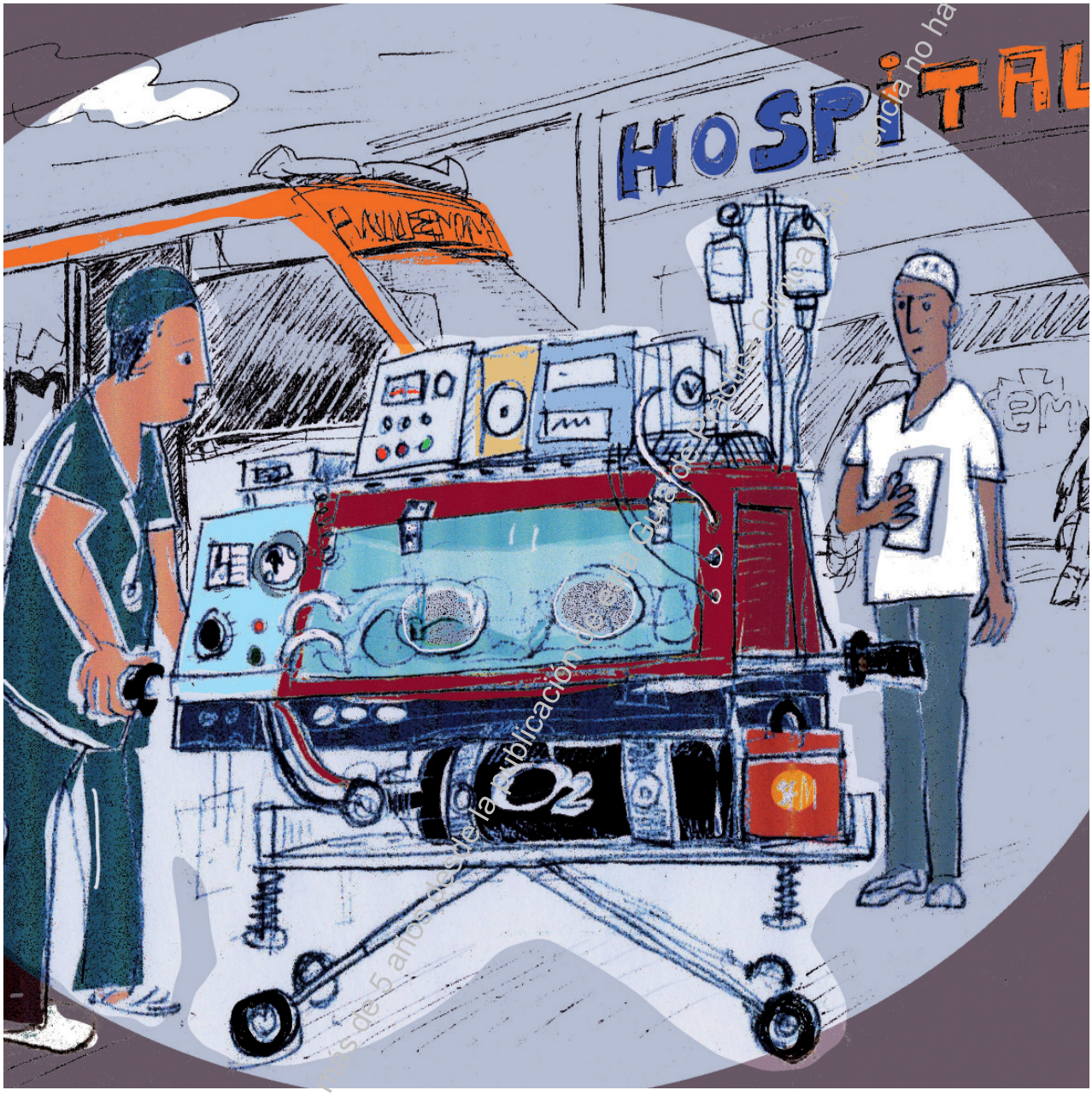
Si las condiciones de salud de la madre lo permiten, los profesionales valoran la posibilidad de trasladarla al hospital donde está el bebé. Si no fuera posible trasladarla, es importante que pueda estar acompañada por personas cercanas.

Si es posible disponer de una foto de vuestro bebé ayudará a:

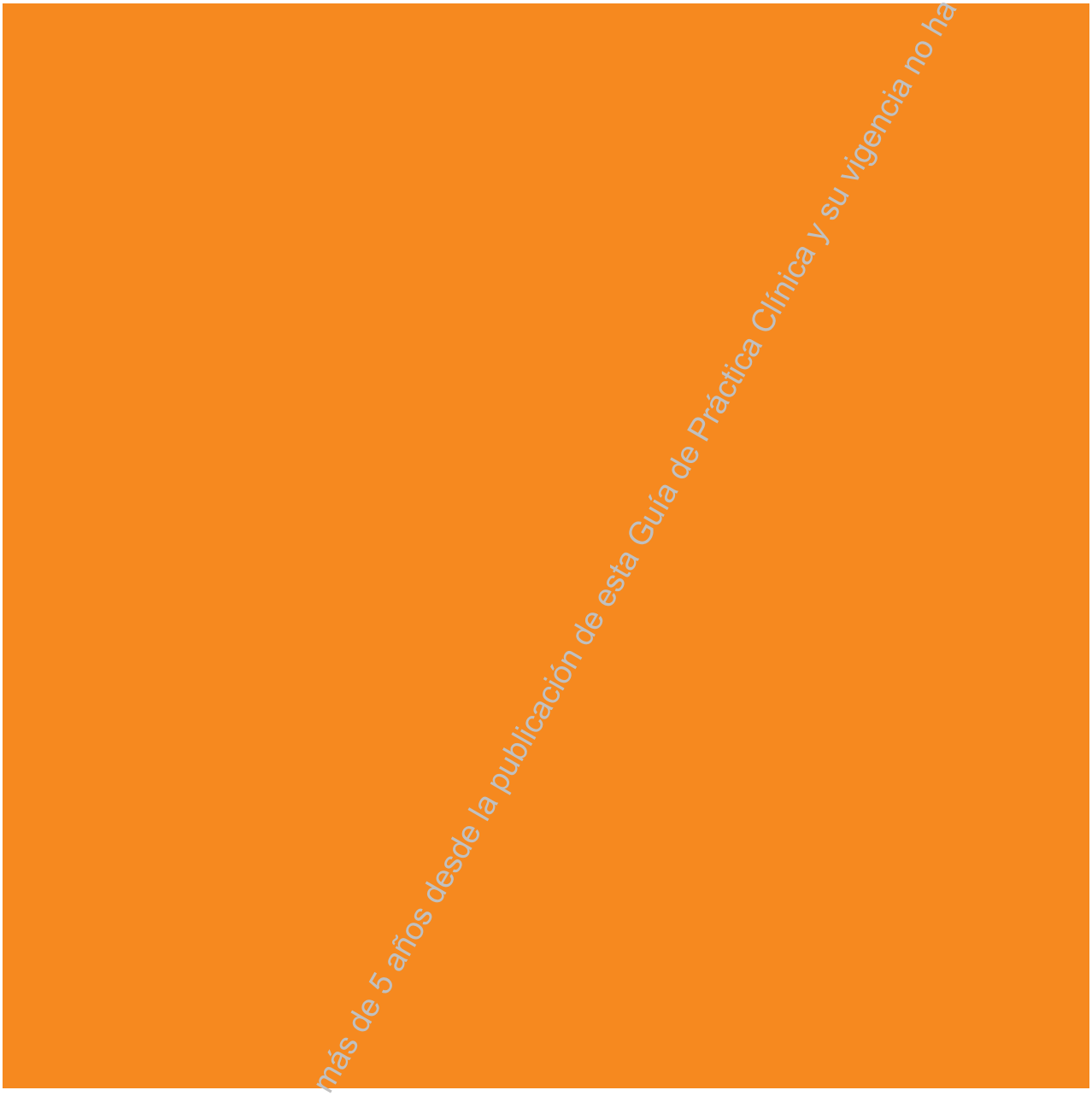
- Sentirse próximos a vuestro hijo
- Situarse en la realidad
- Generar preguntas que, compartidas con los profesionales, ayuda emocionalmente y prepara el encuentro con el bebé
- Compartir la situación con los otros hijos e hijas y/o familiares cercanos.



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y la evidencia no ha sido revisada.



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



DESENLACE Y AYUDA

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

¿Qué secuelas puede conllevar la encefalopatía hipóxico-isquémica?

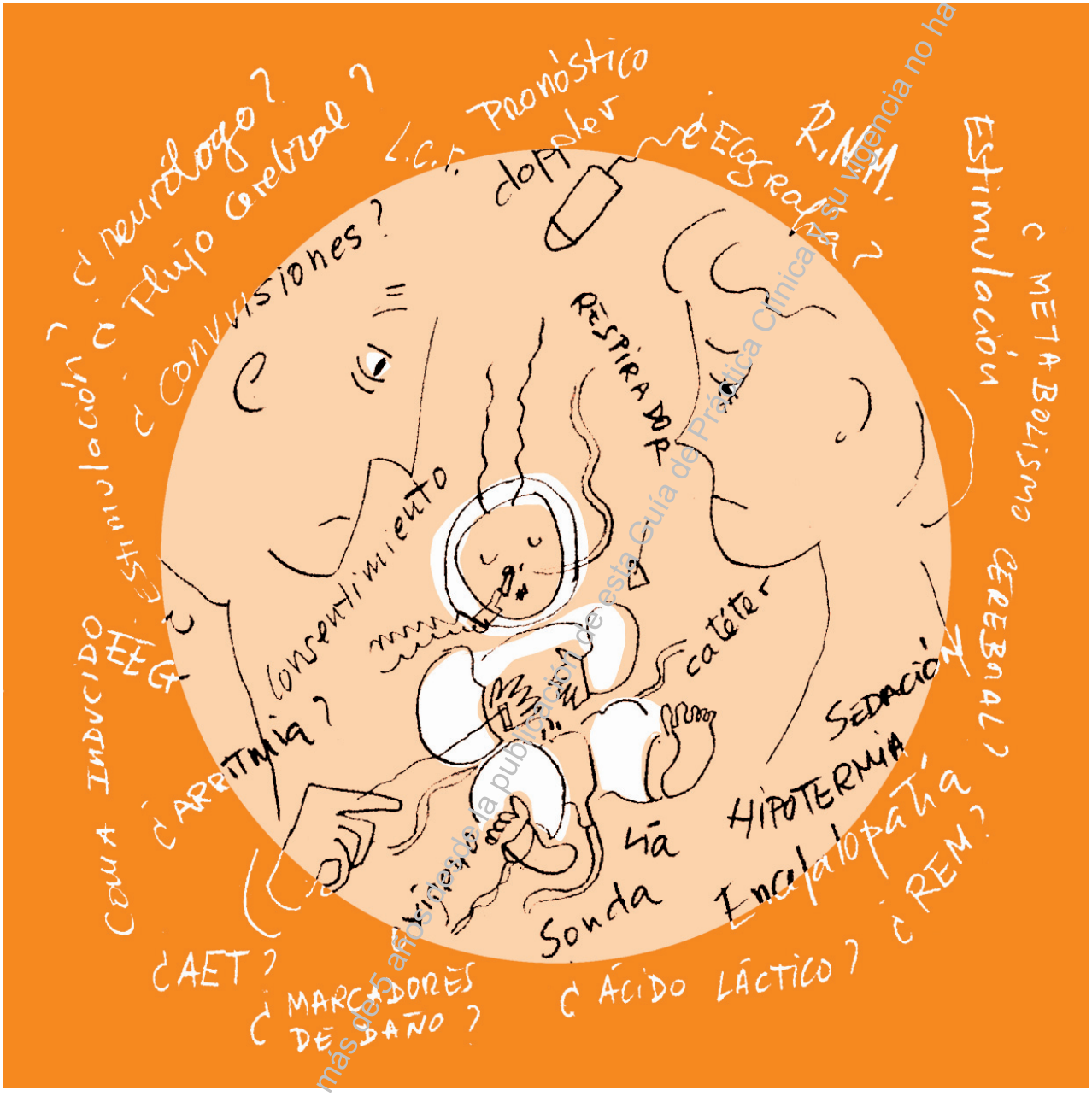
Cuando el daño cerebral es grave, el bebé podría presentar durante la infancia trastornos del movimiento, de la comunicación y del aprendizaje, dificultades en la alimentación o epilepsia. Los problemas del movimiento y de la postura son denominados con frecuencia *parálisis cerebral*. Esta palabra indica trastorno motor, puede ser muy leve o llegar a afectar las posibilidades de movimiento de la persona; pero su verdadero alcance es difícil de predecir cuando el bebé es muy pequeño. Los profesionales que están cuidando al recién nacido os irán informando progresivamente.

¿Qué ocurre cuando el tratamiento de hipotermia no puede ayudar al bebé?

En ocasiones el estado clínico del recién nacido es tan grave que impide aplicar o completar el tratamiento de hipotermia ya que se agravan problemas que amenazan la vida del bebé. Esto ocurre particularmente cuando hay una *hipertensión pulmonar* muy grave o cuando el bebé tiene tendencia a sangrar y no responde al tratamiento para evitarlo.

En ocasiones, durante o inmediatamente tras el tratamiento de hipotermia, los datos clínicos y los estudios de imagen permiten apreciar que el bebé presenta un daño cerebral amplio e irreparable con consecuencias graves para su vida futura. Cuando esto ocurre, el equipo sanitario explicará, de forma detallada a la familia, el estado del bebé y las posibles consecuencias de este daño. Si este es el caso, profesionales y padres de forma conjunta, pueden considerar no continuar con un *tratamiento desproporcionado* que no reporta beneficios para el bebé, y en su defecto prolonga su sufrimiento

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

y el de su familia. Esta situación dentro de la *toma de decisiones* se llama *adecuación del esfuerzo terapéutico*.

En estas circunstancias, cuando el final de la vida del bebé está próximo, todos los esfuerzos del equipo profesional se centrarán en evitar el dolor y asegurar el confort del bebé y proporcionar apoyo individualizado a la familia. En esta situación es importante sentir que la manera en la que despedimos a nuestro hijo es la que realmente deseamos. Los profesionales nos proporcionarán los recursos y el apoyo necesario para llevarlo a cabo.

¿Qué estrategias pueden ayudar a los padres a afrontar los momentos difíciles?

En general, las estrategias que pueden ayudar a los padres en momentos difíciles a lo largo del proceso son:

- Asegurarse de que se dispone de toda la información que se necesita, que ésta se comprende y que se tiene la oportunidad de compartirla si es vuestro deseo, ya sea con los profesionales, otros padres que estén viviendo una situación similar o con personas próximas de vuestro entorno.

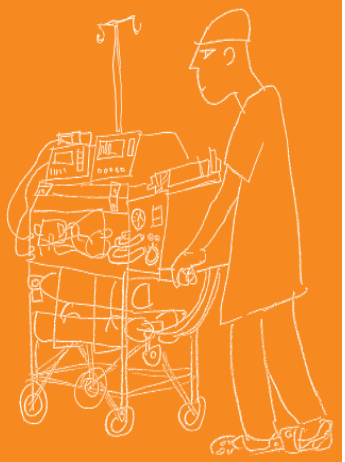
"Lo que más me ha ayudado personalmente es hablar con la familia, hablar con amigos, hablar, hablar..."

"Lo que más me gustaba era la alegría que había allí dentro"

"A veces le quitaban los cables porque yo le di el pecho como al cuarto día y esa sensación de cogerla, de amarla un poquito..."

"Sentí que las cosas no iban bien, en la incubadora con hipotermia, yo pensé que era… bueno, entre la vida y la muerte, nada más"

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



"Es básico tener a la gente que quieres súper cerca"

"A mí me ha ayudado, en el momento en que ya lo puedes coger y cambiar los pañales..."

"... La tranquilidad y confianza que nos transmitió el doctor..."

- Reconocerse como competente para ser padres; "me siento capaz de tomar decisiones; cuidar, proteger y amar a mi bebé".
- Tomar conciencia del beneficio que aporta sentirse acompañado por alguien del entorno familiar o social. Puede ayudar estar con alguna persona cercana, en las situaciones que son nuevas y/o difíciles, tales como: ver por primera vez a nuestro bebé con el tratamiento de hipotermia, recibir una información crítica, enfrentarse a una decisión compleja.
- Durante estos días se pueden sentir multitud de sensaciones y sentimientos negativos que pueden venir dados porque pensábamos que recibiríamos más apoyo y comprensión. Puede resultar de ayuda intentar darle otro significado; procurar poner orden a las expectativas de cada uno y también relajarse cuando nos invadan estas sensaciones y sentimientos.
- Conocer y utilizar otros recursos nos puede ayudar en esta situación. Por ejemplo, aquellos que ofrece el hospital (acceso abierto de la unidad 24 horas, profesionales tales como el/la psicólogo/a, el/la trabajador/a social, grupo de padres y madres, servicios espirituales, asociaciones y fundaciones), así como, otros recursos externos (terapia de ayuda, servicios de atención a la comunidad ofrecidos en el barrio…).
- Sentir que cuido y me cuido.

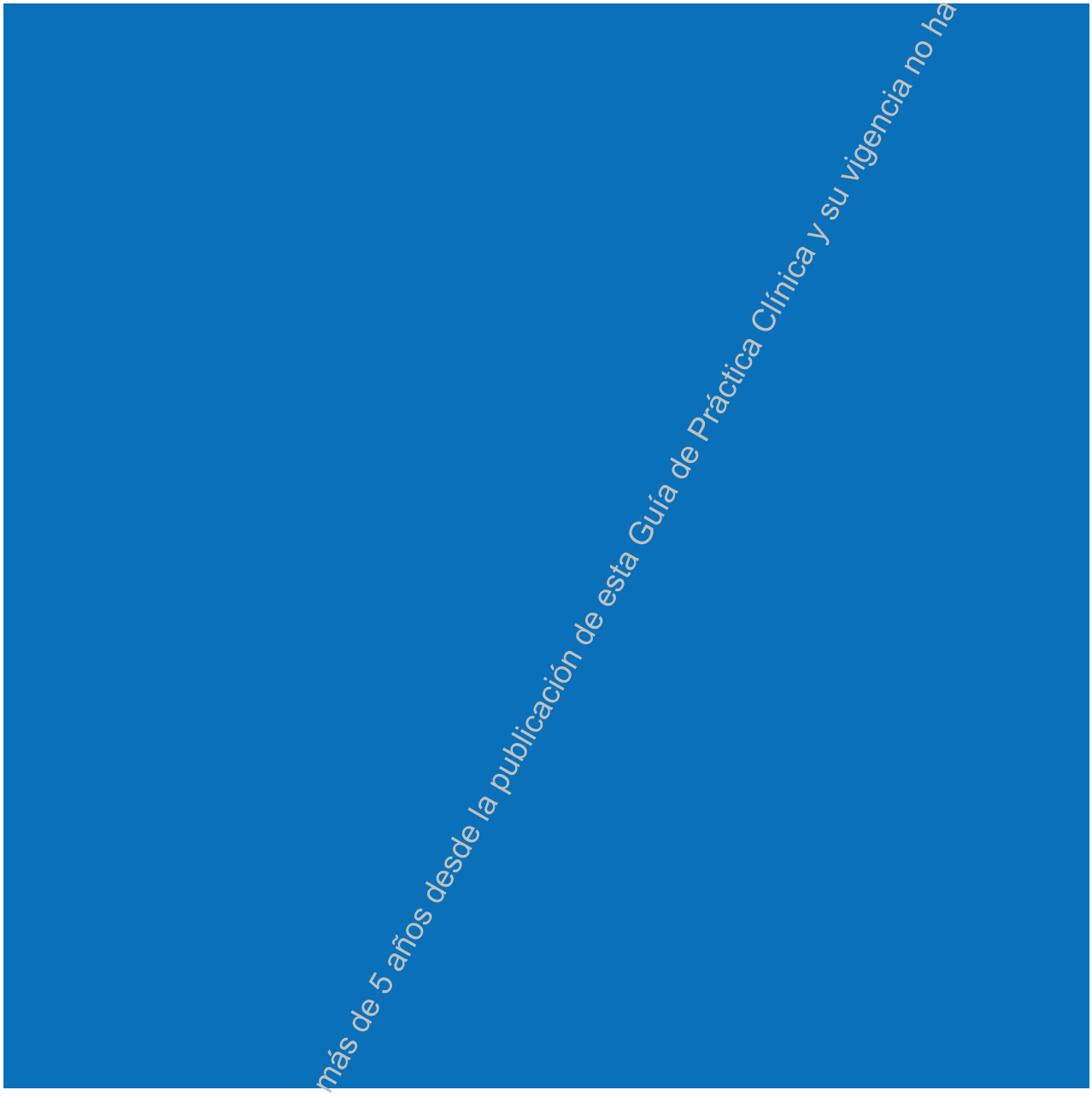
Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Cuido: acompañando a mi bebé; participando en sus cuidados; extrayéndome la leche para cuando pueda tomarla; demostrándole mi afecto mediante el contacto físico que mi bebé tolere; proporcionando un entorno acogedor y personalizado alrededor del bebé con dibujos del hermano/a; algún juguete y ropa; informando a la pareja cuando no puede recibir la información en primera persona (información que genera seguridad y confianza).

Me cuido: sintiendo que los otros hijos e hijas están cuidados y atendidos por mí, por mi pareja o por las personas que hemos delegado; estando bien alimentados e hidratados, descansando las horas necesarias; compartiendo un tiempo juntos; tomándome unos minutos para mí; dándome un respiro durante el tiempo que permanezco en la unidad, como por ejemplo dando un pequeño paseo alrededor del hospital, sentándome fuera para recibir luz natural; sintiendo que cuidándome cuido también a mi bebé.



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



de la A a la Z

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Adecuación del esfuerzo terapéutico

Es la decisión tomada conjuntamente entre los padres y los profesionales de no aplicar o retirar algunos tratamientos por considerar que éstos no aportarán un beneficio significativo al recién nacido y a pesar de que ello pudiera facilitar su natural acercamiento al final de la vida.

Alimentación enteral

Alimentación láctea (materna o artificial) que se suministra al recién nacido a través de un tubito o sonda *nasogástrica* u *orogástrica* y llega directamente al estómago.

Alimentación oral

Alimentación láctea (materna o artificial) que ingiere el recién nacido directamente del pecho materno o a través de un biberón.

Alimentación parenteral

Alimentación compuesta por proteínas, hidratos, sales y grasas que se suministra al recién nacido por vía venosa y llega directamente a la sangre. Se utiliza este procedimiento cuando el recién nacido no puede alimentarse de forma enteral.

Analgésicos

Son los medicamentos que previenen y tratan el dolor.

Antibióticos

Son los medicamentos utilizados para prevenir y/o combatir las infecciones producidas por gérmenes bacterianos.

Anticonvulsivantes

Son los medicamentos que evitan o limitan las convulsiones que pueden aparecer acompañando a EHI moderadas o graves.

Atención temprana (o estimulación precoz, estimulación temprana)

Es el conjunto de intervenciones dirigidas a la población infantil de 0-6 años, a la familia y al entorno, que dan respuesta lo más pronto posible a las necesidades transitorias o permanentes que presentan los niños con trastornos en su desarrollo o que tienen riesgo de padecerlos.

Catéter/vía

Es un tubo fino, flexible y blando introducido en las venas de los brazos y las piernas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Catéter umbilical

Es un catéter que permite obtener sangre para análisis o introducir medicamentos sin tener que pinchar al recién nacido. Este tubo se introduce en las arterias o venas del cordón umbilical del bebé recién nacido.

Consentimiento informado

Es el documento médico-legal que explica los riesgos que conllevan los procedimientos que se van a llevar a cabo al recién nacido, que pueden ir desde una intervención quirúrgica a una exploración complementaria. Este documento lo firman conjuntamente los padres y el médico del equipo asistencial que atiende al bebé.

Constantes vitales

Es la medición de la frecuencia cardiaca, respiratoria, temperatura y tensión arterial.

Convulsiones

Son movimientos incontrolados manifestados por el bebé, debidos a las descargas eléctricas anómalas emitidas por el cerebro. Su presencia es un indicador de alteración cerebral, pero no indican que necesariamente exista un daño cerebral permanente.

Ecografía cerebral

Es una prueba que visualiza el cerebro del bebé a través de una imagen. Se realiza en la propia unidad de cuidados intensivos, evitando desplazar al recién nacido. No precisa *sedación* ni otra monitorización añadida, y los ultrasonidos que utiliza no conllevan ningún efecto secundario para el recién nacido. La ecografía cerebral utiliza la misma tecnología de ultrasonidos usada en las embarazadas, en la que desde el abdomen se observa el futuro recién nacido. La visualización del cerebro con ultrasonidos se realiza a través de la fontanela anterior (zona donde confluyen varias suturas del cráneo y que deja un espacio sin hueso que es una verdadera ventana para acceder a su interior) pero, en caso necesario, se pueden utilizar otras fontanelas.

Ecografía doppler

Es una variedad de la ecografía por ultrasonido, que mide la velocidad de la sangre de las arterias cerebrales.

Electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa)

Es el registro continuo de la actividad eléctrica de la corteza cerebral. Se le llama también "monitor de función cerebral" porque informa de aspectos de funcionamiento del cerebro y da indicios, en caso de que los hubiera, de la gravedad de la lesión.

Encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI)

Es el estado clínico que resulta de la falta de oxígeno y sangre en el cerebro inmediatamente antes

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

o durante el nacimiento. Dependiendo de la intensidad de esta carencia puede, además, provocar daño en otros órganos internos como el corazón, riñones, hígado e intestinos.

Equipo de enfriamiento

Es el equipo técnico que permite reducir y mantener la temperatura del recién nacido estable a 33,5-34°C y posteriormente aumentarla hasta 36,5-37°C.

Equipo de profesionales que cuida

Es el grupo de profesionales de diferentes disciplinas (neonatólogo, enfermeras, auxiliares de enfermería, neurólogo, psicólogo, atención temprana…) que atienden al bebé y su familia.

Escala para evaluar la encefalopatía

Son las escalas que permiten valorar la gravedad de la encefalopatía mediante la evaluación de diferentes signos como la capacidad para despertar y mantenerse despierto, la alteración del tono muscular y la postura, la respuesta del recién nacido a los estímulos y la aparición de convulsiones.

Hipotonía

Es la disminución del tono muscular normal. Es una característica del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica.

Incubadora de transporte

Es una cuna con carcasa transparente que se utiliza para trasladar al recién nacido de forma aislada y garantizarle la humedad y el calor, según su necesidad. Puede suministrar oxígeno y ventilación mecánica (respirador) durante todo el traslado. De esta manera, asegura las mejores condiciones para el recién nacido durante el viaje.

Inotrópicos

Son los medicamentos administrados al recién nacido que ayudan al corazón a impulsar más eficazmente la sangre hacia todo el cuerpo.

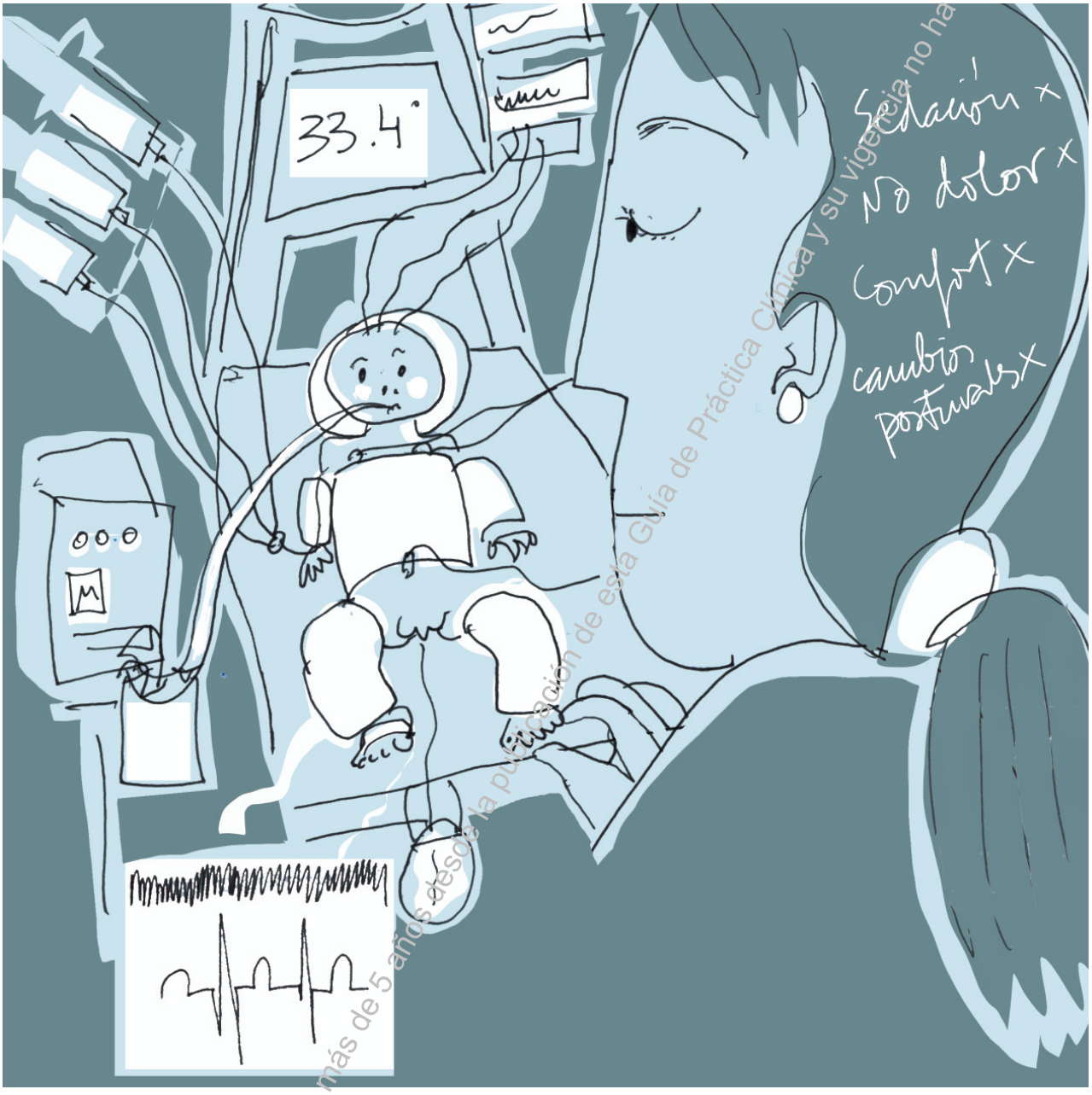
Líquido cefalorraquídeo

Es un líquido que baña el cerebro y la médula espinal que, entre otras funciones, sirve para proteger al cerebro, ayudar a eliminar sus desechos y a mantener la presión intracraneal.

Metabolismo cerebral

Es el conjunto de reacciones bioquímicas que utilizan fundamentalmente oxígeno y glucosa y que permiten que el cerebro desarrolle sus funciones.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Monitorización cardiorrespiratoria

Es un procedimiento que consiste en el registro del ritmo cardíaco y la frecuencia respiratoria mediante la aplicación de unos sensores adhesivos colocados en el tórax del recién nacido.

Nido

Rollo circular y flexible elaborado con toallas y sábanas que colocamos alrededor del cuerpo del bebé para favorecer su contención y, con ello, su comodidad y seguridad.

Parálisis cerebral

Trastorno motor crónico que afecta, en diferentes grados, a la capacidad de movimiento, mantener la postura y/o caminar. A veces se acompaña, también, de problemas de aprendizaje, comunicación, percepción y en ocasiones de comportamiento.

Punción lumbar

Procedimiento que consiste en introducir una aguja especial en la zona vertebral lumbar para obtener una muestra pequeña de líquido cefalorraquídeo para analizar.

Recalentamiento

Acción que consiste en calentar lentamente al bebé hasta que éste alcance su temperatura normal (36,5-37°C). Para llevarlo a cabo se utiliza el mismo equipo de hipotermia.

Resonancia magnética

Es una prueba diagnóstica que permite obtener imágenes del cerebro en múltiples planos de gran calidad. También permite visualizar algunos aspectos de su funcionalidad. Es una prueba que no emite radiaciones, como ocurre en las radiografías o la tomografía axial computarizada (TAC), pero requiere que el recién nacido esté en reposo absoluto durante unos minutos por lo que, con frecuencia, para garantizar un buen estudio, se necesita *sedar*.

Respirador

Es un aparato que proporciona al recién nacido aire y oxígeno a sus pulmones cuando no puede hacerlo por sí mismo.

Saturímetro (o pulsioxímetro)

Monitor que informa de la frecuencia cardíaca y la oxigenación de la sangre a través de un sensor, generalmente adhesivo, que se coloca en los dedos de pies y/o manos. El valor máximo posible de saturación es del 100%, aunque puede fluctuar y tener valores más bajos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Sedantes

Son los medicamentos que tienen un efecto tranquilizante.

Sonda nasogástrica/orogástrica

Es un tubo de silicona que se introduce por la nariz o la boca del recién nacido hasta su estómago para facilitar su alimentación.

Sonda vesical

Es un tubo muy fino flexible, que se introduce a través de la uretra (que es el conducto entre la vejiga urinaria y el exterior) que facilita la eliminación de la orina del recién nacido y permite su recogida y medición.

Toma de decisiones

Es el momento en el que hemos de decidir el tratamiento y/o las pruebas que se van a seguir haciendo al recién nacido. La toma de decisiones, en ocasiones, va acompañada de la forma del consentimiento informado.

Tono muscular

Es la tensión del músculo que puede oscilar desde muy rígido (hipertonía) a muy flácido (hipotonía).

Tratamiento de hipotermia

Es el tratamiento que consiste en la disminución de la temperatura corporal a 33,5-34°C. Cuando se aplica en las primeras horas de vida reduce la probabilidad de muerte o secuelas en etapas posteriores relacionadas con la encefalopatía.

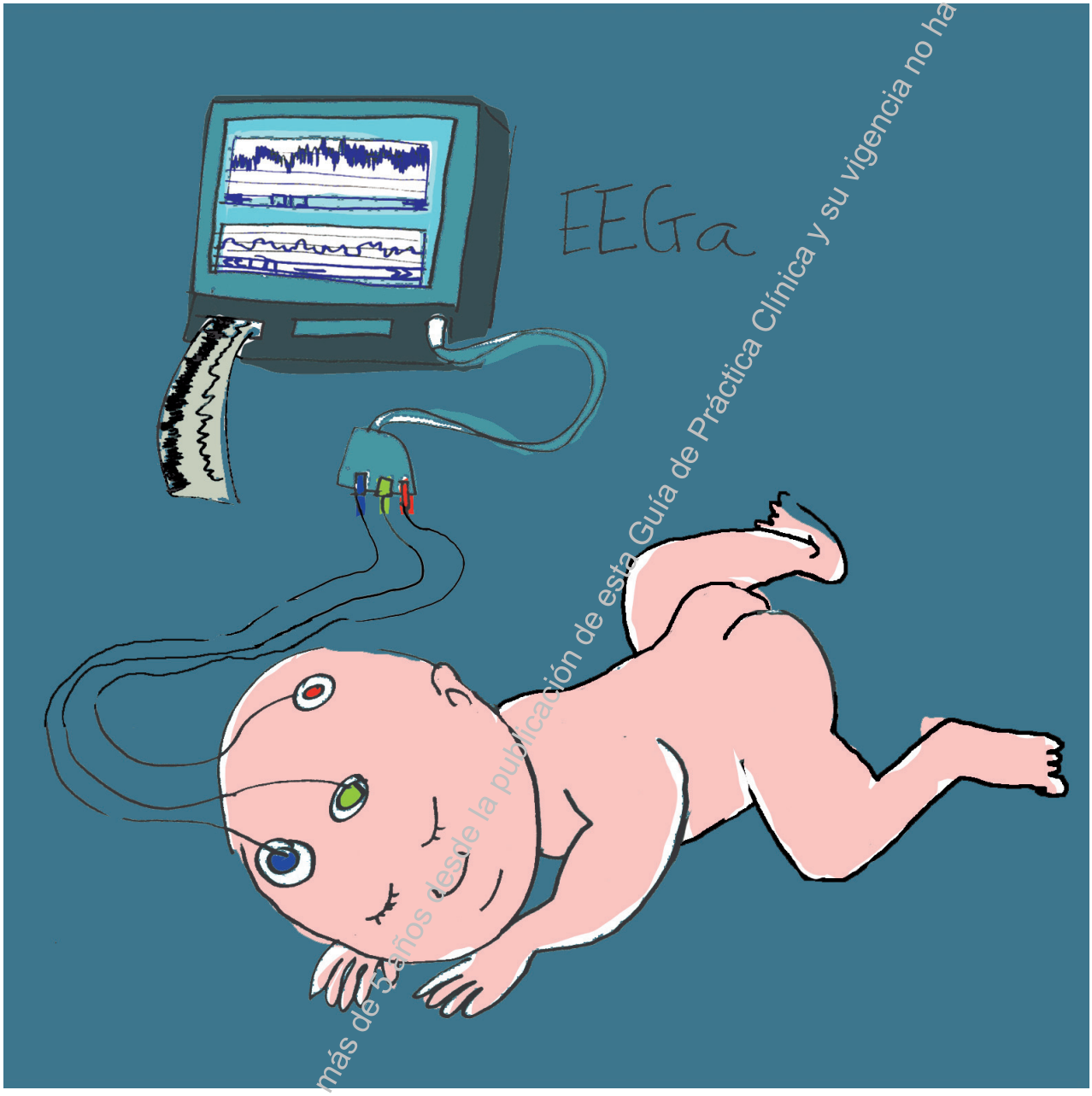
Tratamiento desproporcionado

Son aquellos tratamientos tales como ventilación con *respirador*, administración de determinados fármacos (*inotrópicos*, *antibióticos* o *anticonvulsivantes*) e intervenciones (*análisis*, *pruebas de imagen*, *cultivos*) que no proporcionan beneficios al bebé, pudiendo sin embargo prolongar su sufrimiento y el de su familia.

Unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN)

Zona hospitalaria dentro de la unidad de neonatología donde se ingresan a bebés recién nacidos que por su situación de salud necesitan un tratamiento especializado, controles constantes y vigilancia continuada.

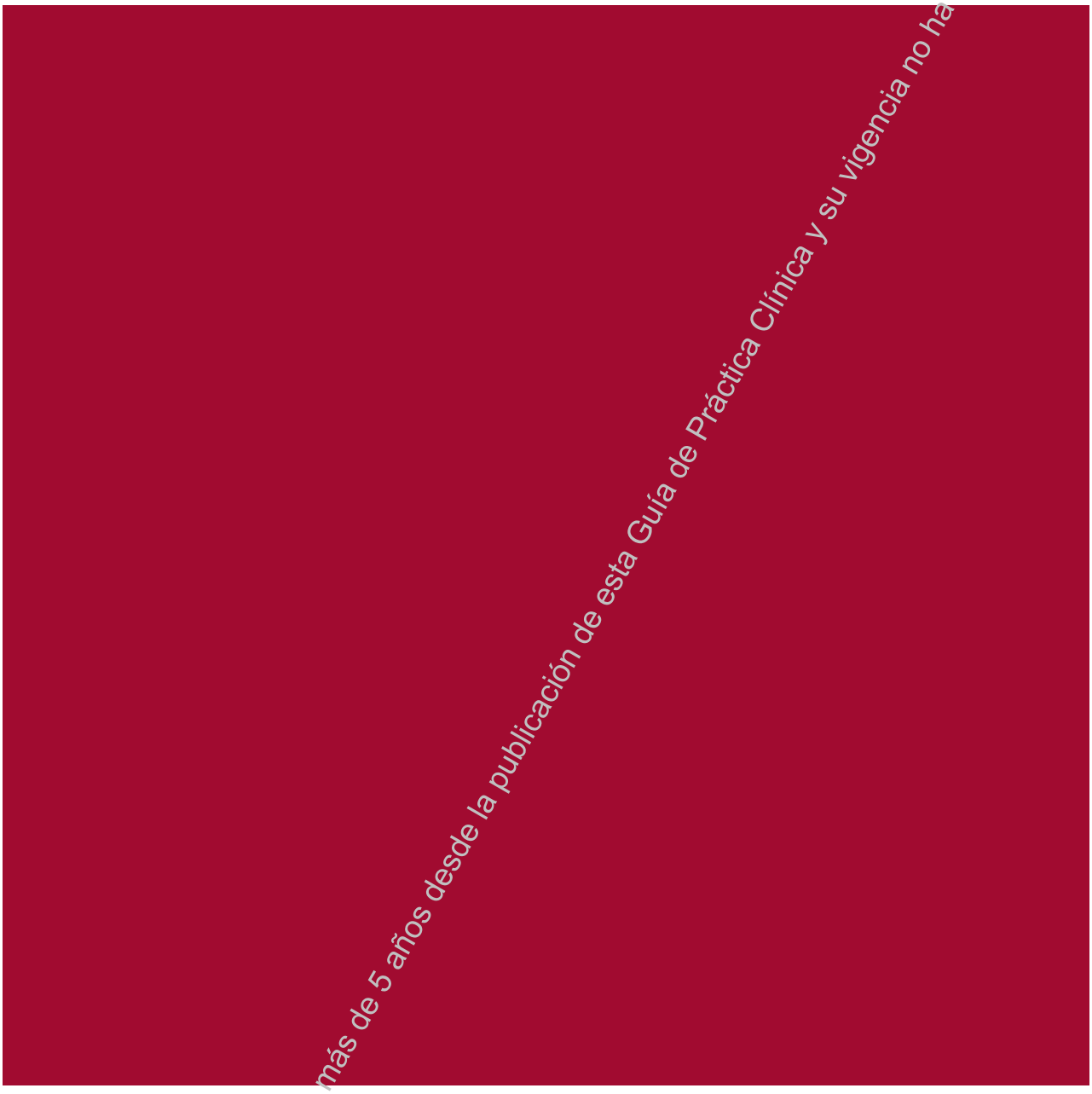
Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



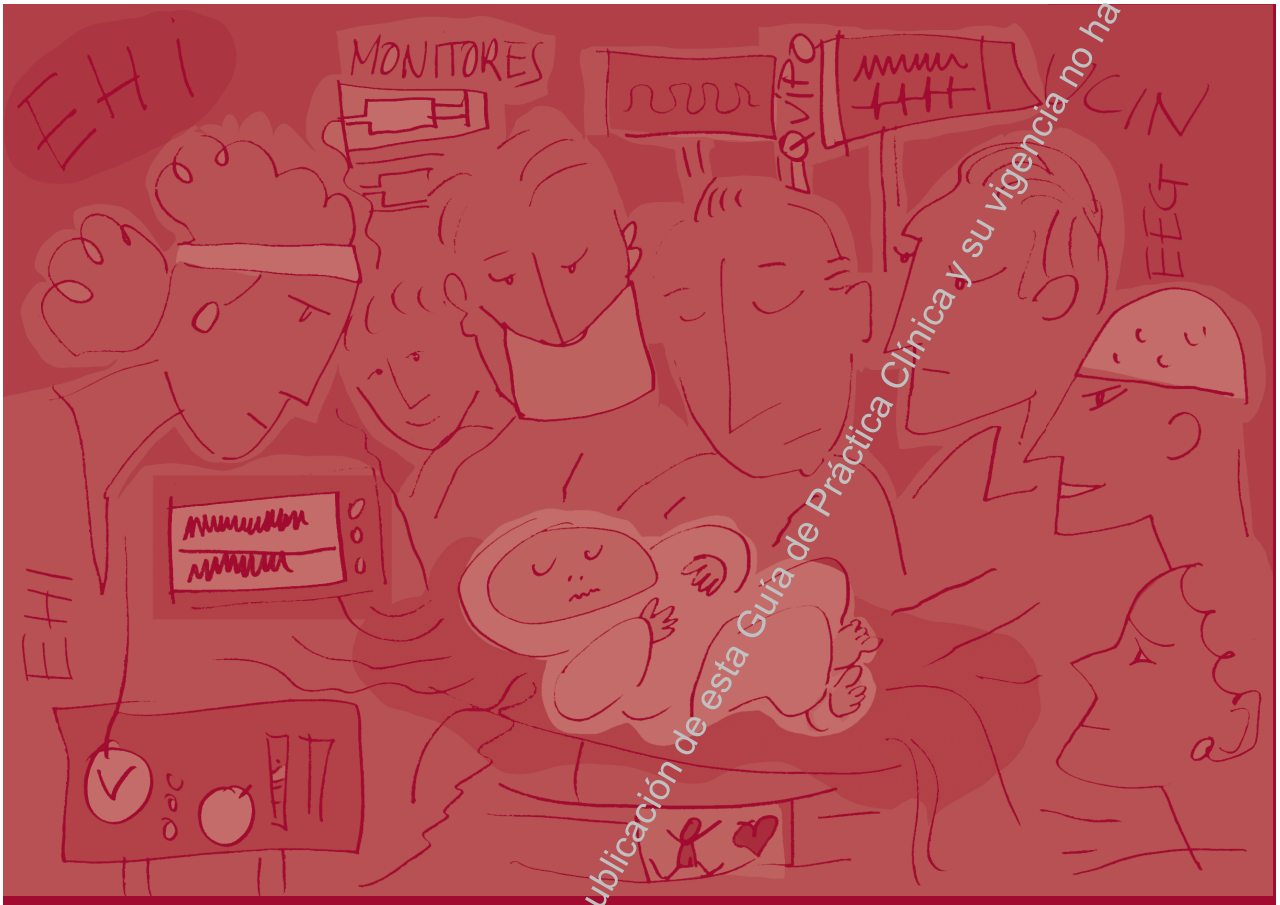
Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN

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 su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 2. Estrategia 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
- número de artículos/documentos obtenidos

Aparte de estas búsquedas iniciales, también se realizaron unas alertas en la base de datos PubMed que proporcionaron 40 artículos nuevos

Pregunta 1:

¿La administración de oxígeno del 21% frente a concentraciones mayores al 21% durante la reanimación del RN con asfixia influye en la morbimortalidad 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
5 artículos
Sin revisiones.

("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
6 artículos

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

"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])

39 artículos

Cochrane English

(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)

0 resultados

Pregunta 2:

¿Una puntuación de Apgar de 0 a 10 minutos conlleva consistentemente morbimortalidad neurológica grave?

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])

2 artículos

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

Límites: Newborn: birth-1 month

23 resultados

(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

15 artículos

Cochrane English

(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

19 resultados

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

(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

1 resultado

Pregunta 3:

¿Cuál de los siguientes factores acaecidos en los recién nacidos con EHI durante las primeras 72 horas de vida se asocian con una mayor morbimortalidad neurológica a corto y largo plazo?

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))

12 artículos

((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

3 artículos

(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])

6 artículos

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Cochrane English

(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

5 resultados, 0 pertinentes

(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*)

0 resultados. Nota: Con EHI no se recuperan artículos

Pregunta 4:

¿Reduce la hipotermia el riesgo de mortalidad y/o problemas neuroevolutivos?

PubMed

(#31) AND #28 AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) AND "infant, newborn"[MeSH Terms])

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

3 artículos

Cochrane

(((((“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])

Limites: newborn, humans

31 resultados

Encefalopalopatia*hipoxi*isquemic* AND hipotermia*

3 resultados

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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

Pregunta 5:

¿La gravedad de la EHI condiciona la eficacia 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
36 artículos

("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
22 artículos

Cochrane English

((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
41 resultados

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Pregunta 6:

¿La gravedad de la EHI antes de iniciar el tratamiento con hipotermia terapeútica predice la evolución posterior adversa? Pregunta 7. ¿Ha cambiado la hipotermia el valor del examen clínico para predecir trastornos neuroevolutivos en el RN con EHI moderada o grave?

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 hypotermia[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

12 artículos

("Physical Examination"[Mesh] AND (infant, newborn[MeSH])) AND ("Developmental Disabilities"[Mesh] OR neurodevelopment*) AND (("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypotermia[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

3 artículos

Cochrane English

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

7 resultados

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

Límites: Economic evaluations

1 resultado

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su búsqueda no ha sido revisada.

Pregunta 8:

¿Existen tratamientos farmacológicos que, iniciados en las primeras 6-12 horas de vida del recién nacido con EHI moderada o grave, disminuyan el daño cerebral?

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])

Limites: newborn, humans

25 artículos

(((((((((“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

36 artículos

Pregunta 9:

¿La combinación de hipotermia de hipotermia con topiramato, EPO, alopurinol o xenon reduce el riesgo de muerte-discapacidad a los 18-24 meses en el RN con EHI moderada o grave?

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

15 artículos

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

((("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

10 artículos

(((((("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))

0 artículos

(((("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))

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

1 artículo

Cochrane English

[(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)]

4 resultados

[(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)]

0 resultados

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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

8 artículos. Sin tratamiento farmacol.: 114 articulos

("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

4 artículos

"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]

47 artículos

Cochrane English

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

4 resultados

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Pregunta 11:

¿La sedación con derivados opioides en el RN con EHI 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]))

5 artículos

((“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)

0 artículos

((((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])

5 artículos

(Search AND “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])

6 artículos

Cochrane English

(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

0 resultados

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Pregunta 12:

¿Cuál es el valor pronóstico de los estudios neurofisiológicos para predecir problemas neuroevolutivos en el RN con EHI moderada o grave? ¿Ha cambiado la hipotermia el valor pronóstico de estas pruebas?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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
6 artículos

PubMed

((((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,
292 artículos

(((((((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,
238 artículos

(((((((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,
54 artículos

Cochrane English

(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

5 resultados

(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

3 resultados

(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

1 resultado

Pregunta 13:

¿Cuál es el valor pronóstico de las pruebas de imagen para predecir problemas neuroevolutivos en el RN con EHI moderada o grave? ¿Ha cambiado la hipotermia el valor pronóstico de estas pruebas?

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 hypotermia[All Fields])

Límites: Newborn: birth-1 month

12 artículos

("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 hypotermia[All Fields])

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

0 artículos

((((("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: Newborn: birth-1 month

7 artículos

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

((((“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

1 artículo

PubMed

(“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

31 artículos

(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

77 artículos

((“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

7 artículos

(“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

32 artículos

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

"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])
10 artículos

"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
23 artículos

Cochrane English

(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*)
2 resultados

(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*)
0 resultados

Pregunta 14:

¿Cuál es el valor pronóstico de los biomarcadores en sangre, orina, o LCR para predecir problemas neuroevolutivos en el RN con EHI moderada o grave? ¿Ha cambiado éste con la 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 hypotermia[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
5 artículos

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

((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 hypotermia[All Fields])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) AND infant, newborn[MeSH])

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

4 resultados

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

59 artículos

((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 ("Biological Markers/blood"[Mesh] OR "Biological Markers/cerebrospinal fluid"[Mesh] OR "Biological Markers/urine"[Mesh])

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

8 artículos, 2 pertinentes.

((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 hypotermia[All Fields])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) AND infant, newborn[MeSH])

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

5 artículos, 1 pertinente

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

61 artículos, 3 pertinentes.

Cochrane English

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

2 resultados

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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

(hypoxi* ischemi*) not (hypotherm*) AND (Development* disabilit*) or (neurodevelopment*) AND MeSH descriptor Biological Markers explode all trees
Límites: 2011-2012, reviews only
12 artículos

(hypoxi* ischemi*) and (hypotherm*) AND (Development* disabilit*) or (neurodevelopment*) AND MeSH descriptor Biological Markers explode all trees
Límites: 2011-2012, reviews only
3 artículos

Coste efectividad, en general:

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]))
5 artículos

Cost_EHI_hipo

NHSEED

hypothermia AND hypox*
3 resultados

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])

96 artículos

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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])

49 artículos

2. 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
- número de artículos/documentos obtenidos

PubMed

Search Search (ischem*[TI] OR ischaem*[TI]) AND encephalopathy AND hypoxi*[TI] AND Search ((("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])

33 artículos, 9 pertinentes

Search Search (ischem*[TI] OR ischaem*[TI]) AND encephalopathy AND hypoxi*[TI] AND Search ((("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)

12 artículos, 0 pertinentes

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Search Search (ischem*[TI] OR ischaem*[TI]) AND encephalopathy AND hypoxi*[TI] AND Search ((“Hypoxia-Ischemia, Brain”[Mesh]) OR “Brain Ischemia”[Mesh]) OR “Hypoxia, Brain”[Mesh]) AND (stress[TI])
Límites: newborn (birth-1 month)
13 artículos, 0 pertinentes. estrés en neonatos

Search Search (ischem*[TI] OR ischaem*[TI]) AND encephalopathy AND hypoxi*[TI] AND Search ((“Hypoxia-Ischemia, Brain”[Mesh]) OR “Brain Ischemia”[Mesh]) OR “Hypoxia, Brain”[Mesh]) AND (family AND stress)
13 artículos, 0 pertinentes

Search Search (ischem*[TI] OR ischaem*[TI]) AND encephalopathy AND hypoxi*[TI] AND Search ((“Hypoxia-Ischemia, Brain”[Mesh]) OR “Brain Ischemia”[Mesh]) OR “Hypoxia, Brain”[Mesh]) AND (parent* AND neonatal intensive care)
5 artículos

Search (“Intensive Care Units, Neonatal”[Mesh] Limits: Humans, Newborn: birth-1 month) AND Search (“Family Health”[Mesh]) OR “Family Nursing”[Mesh] Limits: Humans, Newborn: birth-1 month)
Límites: newborn (birth-1 month)
50 artículos

PsycINFO

hipoxic ischemic encephalopathy AND parents
2 artículos, 0 pertinentes

hipoxic ischemic encephalopathy AND family
4 artículos, 0 pertinentes

neonatal intensive care AND coping
52 artículos

Sibling AND Intensive care nursing AND newborn
0 artículos

Sibling AND Intensive care unit AND newborn
2 artículos, 2 pertinentes

family nursing AND Intensive care unit AND newborn
2 artículos, 2 pertinentes

family nursing AND Intensive care nursing AND newborn
0 artículos

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

parent stress index AND Intensive care nursing AND newborn
0 artículos

parent stress index AND Intensive care unit AND newborn
1 artículos, 1 pertinente

parents AND neonatal AND transport
5 artículos

parents AND critical neonatal AND transport
0 artículos

parents AND newborn AND transport
3 artículos

CINHAL

Parenting stress index AND Intensive care nursing AND newborn
3 artículos, 3 pertinentes.

Parenting AND Intensive care nursing AND newborn
23 artículos

Parenting AND Intensive care unit AND newborn
33 artículos

Sibling AND Intensive care nursing AND newborn
2 artículos, 2 pertinentes

Sibling AND Intensive care unit AND newborn
5 artículos, 5 pertinentes

critical neonatal AND transport
7 artículos

critical newborn AND transport
2 artículos

newborn AND transport AND parent
3 artículos

neonatal AND transport AND parents
20 artículos

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 3. Glosario

Actividad paroxística en el EEG. Fenómeno eléctrico que comienza y termina de forma súbita (abrupta) y muestra con frecuencia una mayor amplitud que las ondas que constituyen el trazado de base.

Apnea. Ausencia o cese de los movimientos respiratorios.

Cápsula interna. Lámina densa de sustancia blanca que se ubica entre el tálamo y el núcleo caudado medialmente, y el globo pálido lateralmente. La CI tiene un brazo anterior que contiene fibras talamocorticales y frontopontinas, y un brazo posterior (PLIC) que contiene fibras motoras corticobulbares y corticoespinales.

Cociente de probabilidades (CP). Término utilizado en las pruebas diagnósticas para indicar cuánto más probable es un determinado resultado de una prueba diagnóstica en un paciente con una enfermedad dada, comparado con un paciente sin tal enfermedad. Por tanto, compara la probabilidad de obtener un determinado resultado en un individuo enfermo con la probabilidad de ese mismo resultado en un individuo no enfermo. Los cocientes de probabilidades tienen la utilidad clínica de que permiten estimar el cambio de probabilidades atribuible a un paciente en función del resultado de una determinada prueba. Si la probabilidad estimada antes de realizar la prueba y conocer su resultado (probabilidad preprueba) cambia de forma importante al conocer el resultado y aplicar el correspondiente CP (probabilidad postprueba), la prueba será útil.

Convulsión clínica. Alteración paroxística en la función neurológica (conductual, motora o autonómica o una combinación de éstas).

Convulsión epiléptica. Convulsión (ver definición) que resulta de una descarga eléctrica hipersincrónica de un grupo de neuronas dentro del sistema nervioso central (SNC).

Corteza cerebral. Es una fina lámina de sustancia gris (tejido nervioso constituido por neuronas) que recubre la superficie irregular de los hemisferios cerebrales.

Discapacidad cognitiva (retraso mental). Adquisición lenta e incompleta de las habilidades cognitivas durante el desarrollo. Estos niños presentan un funcionamiento intelectual significativamente inferior a la media junto a limitación en la conducta adaptativa que se manifiesta en habilidades conceptuales, sociales (comunicación), y prácticas (cuidado personal, vida en el hogar, habilidades sociales, autogobierno, salud y seguridad). La discapacidad intelectual no es una enfermedad mental, pero a estas personas les cuesta más que a los demás aprender, comprender y comunicarse.

Distonía. Contracción súbita, sostenida y simultánea de músculos agonistas y antagonistas, dando lugar a posturas inusuales y bizarras que se mantienen de forma transitoria, así como a lentas rotaciones espasmódicas (torsiones).

Encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI). Síndrome clínico que resulta de un episodio de hipoxia-isquemia asociado a la asfixia perinatal. El término encefalopatía denota una disfunción neurológica aguda de gravedad variable que se caracteriza por dificultad para despertar o mantener la vigilia, dificultad para iniciar o mantener la respiración (depresión respiratoria), alteración del tono muscular y de las respuestas motoras, de la reactividad y los reflejos, de la capacidad de alimentación y con frecuencia convulsiones. La naturaleza y

Fecha de caducidad: 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

momento de origen de la encefalopatía determinan que se denomine encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) perinatal.

Ecografía cerebral. Es una técnica de imagen segura, indolora, no ionizante, que se realiza a la cabecera del neonato en el cual se utilizan ondas sonoras para obtener imágenes del cerebro. Esta evaluación tiene un alto rendimiento diagnóstico, tanto de la patología del desarrollo cerebral, como de la patología adquirida en el periodo prenatal, perinatal o postnatal.

Electroencefalograma (EEG). Evaluación neurofisiológica que se basa en el registro de la actividad bioeléctrica cerebral en condiciones basales de reposo, vigilia o sueño, mediante la aplicación de numerosos electrodos al cuero cabelludo y un equipo de electroencefalografía. El neonato presenta un EEG que difiere del observado en cualquier otro periodo de la vida, tanto en los ritmos bioeléctricos como en la organización de la señal, lo que da lugar a un registro único a la infancia precoz y específico para la edad postmenstrual.

Electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa). Registro de la actividad cerebral en la que ésta es integrada para la amplitud del voltaje. En el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica, el aEEG es utilizado principalmente para valorar la actividad del trazado de base, detectar convulsiones subclínicas, evaluar el efecto de los fármacos antiepilépticos, seleccionar aquellos neonatos tributarios de ser incluidos en estrategias de neuroprotección durante las primeras 6 horas de vida, y establecer el pronóstico neurológico ulterior de forma precoz.

Epilepsia. Trastorno cerebral crónico que se manifiesta por crisis epilépticas (convulsiones) recurrentes durante un tiempo.

Espasticidad. Aumento de la resistencia muscular para el movimiento de forma proporcional a su velocidad y que provoca la rigidez y acortamiento de los músculos e interfiere en el movimiento y en las funciones motoras: deambulación, manipulación, equilibrio, habla, deglución, etc.

Espectroscopia por resonancia magnética (MRS). Secuencia especial de RM que permite detectar la concentración de distintos metabolitos en un volumen cerebral determinado. La información es representada en forma de gráfica y consta de una serie de picos a unas partes por millón específicas para cada metabolito. El área de dichos picos cuya área es proporcional al número de núcleos del metabolito detectado. Entre los núcleos atómicos que resuenan y pueden detectarse en RM, el hidrógeno (^{1}H) y el fósforo son los más utilizados.

Estado epiléptico. En el niño se utiliza este término para señalar un acontecimiento convulsivo clínico o eléctrico que persiste durante 30 minutos o cuando se presentan convulsiones repetidas sin recuperación interictal durante 30 minutos. En el neonato hablamos de estado epiléptico cuando las convulsiones persisten o recurren durante 15 minutos de observación directa o mediante monitorización con EEG o aEEG.

Función Motora Gruesa (*Gross Motor Function Classification System*, GMFCS). Clasificación del grado de capacidad funcional en el niño con parálisis cerebral entre 1 y 12 años. Esta clasificación describe las habilidades en la función motora observadas en la vida diaria de los niños, haciendo énfasis en la sedestación y la deambulación.

Ganglios basales (GB). Núcleos grises en el interior del cerebro, cuyos componentes principales son núcleo caudado, putamen y globo pálido. Están íntimamente relacionados entre sí y están implicados en el control de la postura y el movimiento.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Hipotermia terapéutica (HT). Reducción de la temperatura corporal del bebé entre 3 y 4 ºC y mantenimiento de esta temperatura diana de forma estable durante 72 horas. Esta intervención tiene como fin reducir el impacto adverso que conlleva la agresión hipóxico-isquémica y se aplica a aquellos recién nacidos con EHI moderada o grave.

Hipertonía. Aumento de la resistencia muscular a la distensión pasiva (véase tono muscular).

Hipotonía. Disminución de la resistencia de los músculos a la distensión pasiva (véase tono muscular).

Líquido cefalorraquídeo (LCR). Líquido de color transparente, que baña el cerebro (encéfalo) y la médula espinal. Circula por el espacio subaracnoideo, los ventrículos cerebrales y el canal ependimario.

Marcadores bioquímicos (Biomarcadores). Productos metabólicos o moléculas que señalan la deplección energética tisular, o la liberación de proteínas, desde las neuronas, la glia, o la mielina cuando existe lesión de la membrana o necrosis celular. Estos *«marcadores bioquímicos»* difunden al espacio intersticial desde las células neurales y desde ahí al LCR a través del epitelio fenestrado del epéndimo, o a la sangre por disfunción de la barrera hematoencefálica. Se utilizan para examinar la gravedad de una agresión aguda hipóxico-isquémica.

Mielina. Vaina de proteínas y fosfolípidos formando una capa gruesa alrededor de los axones de las neuronas. En el sistema nervioso central son prolongaciones citoplasmáticas de los oligodendrocitos. Su efecto aislante permite la transmisión rápida de los impulsos nerviosos entre distintas partes del cuerpo.

Número Necesario de pacientes a Tratar (NNT). Número que traduce cuántos pacientes habrá que tratar para prevenir un suceso y que responde a la fórmula 1/reducción absoluta del riesgo.

Odds Ratio (OR). Es un estimador de riesgo para el que no hay un término en castellano bien aceptado. Es una forma de representar el riesgo de que una condición de salud o enfermedad se presente en un grupo de población frente al riesgo de que ocurra en otro. Se obtiene a partir del cociente de «odds» en cada grupo. Las «odds», en ocasiones llamadas «ventajas», son los cocientes de la frecuencia de un evento frente a su complementario, es decir el número veces que ocurre un suceso frente a cuántas veces no ocurre. Así una «odds» de 5 indica que 5 pacientes sufrirán el suceso frente a 1 que no lo hará. Si la «odds» del grupo objeto de estudio es mayor que la del grupo control obtendremos un OR mayor de 1, tanto mayor cuanto mayor sea la diferencia; si la «odds» en el grupo objeto de estudio es menor que la del grupo control obtendremos un OR menor de 1. La OR es utilizada en estudios epidemiológicos de casos controles así como en análisis de regresión logística y metanálisis.

Parálisis cerebral (PC). Término inespecífico que hace referencia a la existencia de un trastorno permanente y no progresivo que afecta al tono, la postura y los movimientos y que es debido a una lesión sobre el cerebro en desarrollo. La PC es un trastorno muy variable en cuanto a su etiología, tipo, distribución, y sobre todo en cuanto a su gravedad, que se expresa mediante el grado de capacidad funcional (GMFCS).

Parálisis cerebral discinética. PC que se caracteriza por un una fluctuación y cambio brusco del tono muscular, presencia de movimientos involuntarios y persistencia de los reflejos arcaicos. Es la forma de PC que más se relaciona con factores perinatales como la

Fase transitoria más de 5 años después de la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada.

EHI. En función de los signos que predominan, se diferencian distintas formas clínicas: a) coreoatetósica, (corea, atetosis, temblor); b) distónica, y c) mixta, asociada con espasticidad. Las lesiones subyacentes del cerebro afectan de manera selectiva a los ganglios de la base.

Parálisis cerebral espástica. PC que se caracteriza por un aumento de la resistencia muscular con el movimiento proporcional a su velocidad. Los niños con PC espástica pueden presentar distintas formas: tetraplejia (forma más grave con afectación de las cuatro extremidades y generalmente relacionada con daño cerebral extenso), diplejía (afectación de predominio en las extremidades superiores) y hemiplejia (afectación de un hemicuerpo, casi siempre con predominio de la extremidad superior).

Punción lumbar (PL). Procedimiento que se lleva a cabo para recoger una muestra de líquido cefalorraquídeo para realizar un análisis bioquímico o microbiológico.

Retraso del desarrollo. En esta GPC se refiere a la alteración o retraso en la adquisición global de las destrezas del niño que son directamente observables o medibles en el contexto de su progreso natural.

Resonancia magnética cerebral (RM). Técnica de neuroimagen no invasiva que permite obtener imágenes de alta resolución y en múltiples planos del cerebro (sagital, coronal, transversal o axial) y la médula espinal (transversal y longitudinal) sin radiación ionizante (al contrario que la tomografía computada) y sin necesidad de cambiar la posición del paciente. Se utiliza para confirmar la existencia de una lesión en el cerebro, así como para caracterizar su gravedad, extensión y topografía.

Resonancia magnética potenciada en difusión (DWI). *S*ecuencia especial de RM que utiliza la tecnología ecoplanar y que es capaz de detectar y cuantificar el movimiento fisiológico de las moléculas de agua libre en el tejido cerebral. Permite obtener imágenes y una medida cuantitativa de la difusión; el Coeficiente de Difusión Aparente (CDA). Esta secuencia es de suma utilidad en el estudio de lesiones isquémicas recientes, como así también en el diagnóstico temprano y en la caracterización de muchas patologías.

Riesgo absoluto. Mide la incidencia de un evento o daño en la población total, dicho de otra manera, el riesgo absoluto es la probabilidad que tiene un sujeto de sufrir un evento a lo largo de cierto tiempo.

Riesgo relativo (RR). Medida estadística que compara la frecuencia con que ocurre el un suceso entre los que tienen el factor de riesgo y los que no lo tienen. Indica por tanto cuánto más probable es que ocurra el suceso en un grupo de pacientes frente a otro.

Sustancia blanca (SB). La sustancia blanca es el tejido que se encuentra en el cerebro por debajo de la corteza cerebral y rodeando los núcleos grises centrales y está constituida por los axones de las neuronas (fibras nerviosas), principalmente mielinizados o en proceso de mielinización en el recién nacido.

Sustancia gris (SG). Es la parte del sistema nervioso central (SNC) donde están agrupados los cuerpos neuronales, dendritas, terminales axonales, sinapsis neuronales, células de glía y abundantes capilares (a los cuales, esta sustancia debe su color más oscuro, «gris»). La sustancia gris la podemos encontrar formando la corteza del cerebro y del cerebelo y además formando los núcleos del interior del cerebro (tálamo y ganglios basales).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tálamo. Núcleo gris que constituye la porción más grande del diencéfalo y forma parte de la pared lateral del tercer ventrículo. Tiene amplias conexiones con la corteza cerebral y juega un papel importante tanto en la funciones sensitivas como en las cognitivas y motoras.

Tono muscular. Tensión de un músculo en reposo, que condiciona la resistencia del músculo a la distensión pasiva. Condiciona en gran medida la postura corporal en reposo y la resistencia a cambios en la posición de una parte del cuerpo.

Tracto nervioso. Agregado de prolongaciones neuronales (axones) que tienen el mismo origen y destino.

Trastorno oromotor. Problemas en la alimentación oral debido a la afectación de la musculatura oro-facial. Suele estar presente en niños con parálisis cerebral secundaria a lesión en los núcleos de la base-tálamos.

Trazado de base en el aEEG o en el EEG. Actividad en el EEG que representa la base de actividad a partir del cual se identifican patrones normales o anormales y sobre la que destacan las ondas transitorias como las ondas agudas, las espigas y las descargas ictales.

Tronco del encéfalo. Parte del encéfalo en forma de tallo que conecta los hemisferios cerebrales con la médula espinal. Esta estructura consta de tres partes: bulbo raquídeo (médula oblongada), puente y mesencéfalo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 4. Abreviaturas

ADC	Cociente de difusión aparente
AVGLD	Años de vida ganados libres de discapacidad
BPCI	Brazo posterior de la cápsula interna
CCIb	Centro Cochrane Iberoamericano
CI	Cociente intelectual
CPN	Cociente de probabilidad negativo
CPP	Cociente de probabilidad positivo
E	Especificidad
DWI	Resonancia magnética potenciada en difusión
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EEG	Electroencefalograma
EEGa	Electro encefalograma integrado por amplitud
EG	Edad gestacional
EHI	Encefalopatía hipóxico-isquémica
ENE	Enolasa neuronal específica
EPO	Eritropoyetina
GB	Ganglios basales
GMFCS	Clasificación de la función motora gruesa
GRADE	*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
GPC	Guia de Práctica Clínica
HMRS	Espectroscopia de resonancia magnetic
HT	Hipotermia terapéutica
IBECS	Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud
IC	Intervalo de confianza
ILCOR	Comité internacional responsable para la coordinación de todos los aspectos de la reanimación cardiopulmonar y cerebral en el mundo
IME	Índice Médico Español
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MA	Metanálisis
MDI	Índice de desarrollo mental en el test de Bayley
MRS	Espectroscopia por resonancia magnética
NNT	Número Necesario de pacientes a Tratar
O_2	Oxígeno
OR	Odd ratio
PC	Parálisis cerebral

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

PDI	Índice de desarrollo psicomotor en el test de Bayley
PEcOt	Paciente-Exposición-comparación-Outcome-tiempo
PL	Punción lumbar
PFAG	Proteína fibrilar acídica de la glía
QDA	Análisis Cualitativo de Datos
RAR	Reducción riesgo absoluto
RM	Resonancia magnética
RN	Recién nacido
RR	Riesgo relativo
RRR	Reducción riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
S	Sensibilidad
SB	Sustancia blanca
SG	Sustancia gris
SNS	Sistema Nacional de Salud
S100β	Proteína S100Beta
TP	Topiramato
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 5. Declaración de intereses

Grupo de trabajo de la GPC sobre EHI perinatal

Thais Agut Quijano, Ana Alarcón Allen, Gemma Arca Díaz, Juan Arnáez Solís, Albert Balaguer Santamaría, Dorotea Blanco Bravo, Mireia Espallargués Carreras, M. Dolors Estrada Sabadell, Alfredo García-Alix Pérez, Javier González de Dios, Ana Martín Ancel, Miriam Martínez-Biarge, Ana María Merino Márquez, Carlos Ochoa Sangrador, Ruth del Río Florentino, Silvia Semaan Llurba, Verónica Violant Holz han declarado ausencia de conflicto de intereses.

Albert Balaguer Santamaría recibió en el año 2010 ayuda de la industria farmaceútica gestionada desde su servicio para asistir a un congreso nacional de ediatría. En el año 2011 recibió financiación del Instituto Carlos III para trabajar en un proyecto de investigación no relacionado con esta GPC.

Nuria Herranz Rubia ha recibido honorarios como ponente de Abbot en el año 2008 en relación a conferencia en el proyecto Hera.

Dorotea Blanco Bravo ha recibido honorarios como ponente de Covidien en el año 2011.

Colaboración

Marta Camprubí Camprubí, Y. Castilla Fernández, A. Alberola Pérez, H. Boix Alonso, S. Caserío, G. Ginovart Galiana, S. Lubián, Violeta Tenorio Romojaro, E. Valverde Núlez han declarado la ausencia de conflicto de intereses.

Revisión externa

María José García Borau, Olga Artiñano Cuesta, Javier Soriano Faura, Enrique Salguero García, Fermín García-Muñoz Rodrigo, Maria Teresa Moral Pumarega, Antonio Losada Martínez, Máximo Vento Pérez, José Quero Jiménez, Sergi Cabré Gili, María Luz Ruiz Falcó, Pau Ferrer Salvians han declarado la ausencia de conflicto de intereses.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 6. Aspectos importantes en el seguimiento de niños con EHI

Introducción

Las consecuencias de la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) neonatal son permanentes y se expresan intensamente durante la infancia y la niñez. La introducción del tratamiento con hipotermia ha supuesto una disminución del número de niños con esta enfermedad que fallecen o que presentan discapacidad grave en el seguimiento[87] y actualmente se considera que esta terapia debe ser ofrecida en nuestro país a todos los niños con EHI moderada o grave.[43] Sin embargo, y a pesar de este importante avance terapéutico, actualmente la EHI continúa siendo una causa importante de mortalidad y de discapacidad neurológica, y no es esperable que esta situación cambie sustancialmente en los próximos años. Es por ello que todos los niños con EHI, hayan recibido o no tratamiento con hipotermia en el periodo neonatal, deben ser incluidos en un programa de seguimiento hasta como mínimo los dos años de edad.

Los niños con EHI necesitan la atención de un equipo multidisciplinar; pero siempre es conveniente que un miembro de este equipo sea el encargado de coordinar el seguimiento y sea quien establezca una relación más frecuente y estrecha con la familia. Este profesional puede ser un pediatra general, un neonatólogo o un neuropediatra, dependiendo de cómo esté organizada en cada hospital la unidad de seguimiento neonatal y de la experiencia de los diferentes miembros del grupo en esta enfermedad. En cualquier caso no se debe olvidar que los problemas a los que se enfrentan estos niños no son exclusivamente neurológicos, y que estas familias se benefician de un enfoque integral y holístico. Si en un hospital no existe un programa de seguimiento apropiado para niños con EHI, la familia debe ser remitida a otro centro que sí lo tenga, de la misma forma que actualmente ya es obligado que todos los recién nacidos con EHI subsidiaria de tratamiento con hipotermia sean trasladados a un centro de referencia que ofrezca esta terapia, independientemente de su lugar de nacimiento. Todos los niños con EHI y sus familias tienen derecho a continuar recibiendo una atención apropiada tras el alta hospitalaria.

El seguimiento de los niños con EHI debe ser individualizado y adaptarse a las necesidades cambiantes del niño y de su familia. El primer paso para ofrecer un plan de seguimiento eficiente y que responda a las necesidades reales del paciente es establecer un pronóstico lo más preciso posible en el momento del alta.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Principales problemas durante el seguimiento

1. Trastorno motor secundario a la EHI neonatal: parálisis cerebral

El término parálisis cerebral es un término inespecífico que únicamente hace referencia a la existencia de un trastorno permanente y no progresivo que afecta al tono, la postura y los movimientos y que es debido a una lesión sobre el cerebro en desarrollo.[240] Sin embargo el grado de capacidad funcional, establecido mediante la Clasificación de la Función Motora Grosera (*Gross Motor Function Classification System*, GMFCS)[241] puede ser muy variable (Tabla 1). Esta clasificación se diseñó y estandarizó originalmente en niños con parálisis cerebral y con edades comprendidas entre 1 y 12 años, con el propósito de describir las habilidades en la función motora observadas en la vida diaria de los niños, haciendo énfasis en la sedestación y la deambulación.[241, 242] El nivel de capacidad funcional afecta no sólo a las habilidades motoras propiamente dichas, sino que se relaciona con la frecuencia y gravedad de otros problemas asociados con la PC, como los trastornos de la alimentación y el lenguaje, las alteraciones visuales y la epilepsia (Figura 1).[243,244] Por este motivo en todo niño en el que se diagnostique PC es necesario no sólo determinar el tipo y la distribución del trastorno motor, sino también el nivel funcional. El diagnóstico de parálisis cerebral en un niño que tuvo EHI, sin aportar otros datos, dice muy poco acerca de sus habilidades y limitaciones; y de la repercusión de la enfermedad en su estado de salud, en su calidad de vida y en sus posibilidades de participación social. [244, 245]

En general los niños con lesiones aisladas en núcleos de la base y tálamos suelen tener formas discinéticas (distónicas y/o atetoides) de parálisis cerebral. Esta forma de PC, aunque es muy discapacitante (en la mayoría el grado de afectación funcional está entre los niveles II y IV de la Clasificación de la Función Motora Grosera), debido a la presencia de movimientos anormales, a la distonía y a la afectación oromotora, puede y suele acompañarse de un nivel intelectual dentro del rango normal. La desgracia para muchos de estos niños es que las dificultades motoras y de comunicación les impiden mostrar sus verdaderas capacidades cognitivas. La evaluación del nivel de desarrollo o del nivel intelectual en estos pacientes debe llevarse a cabo por profesionales familiarizados con este tipo de problemas y los tests que se utilicen deben estar especialmente diseñados para niños con discapacidades motoras y comunicativas (a partir de los 4-5 años) o deben adaptarse apropiadamente (antes de esta edad no existen tests de desarrollo específicos para este tipo de pacientes).

Lesiones muy extensas en ganglios basales-tálamos, especialmente si se acompañan de daño en la sustancia blanca se asocian con más frecuencia a parálisis cerebral espástica y a afectación funcional grave (niveles IV-V de la Clasificación de la Función Motora Grosera).[246] En estos casos el nivel de inteligencia es más variable, aunque de nuevo, suele estar subestimado en niños con grandes limitaciones motoras.

En los pocos niños con daño aislado en sustancia blanca y/o corteza que desarrollan PC, ésta suele ser espástica y con un patrón de afectación preferente en miembros inferiores. La mayoría de estos niños tienen un grado de afectación leve o leve moderado (niveles I-III de la Clasificación de la Función Motora Grosera) y son capaces de alcanzar la marcha independiente, aunque puedan tardar en hacerlo.

Los niños con espasticidad significativa tienen un riesgo elevado de desarrollar subluxación o incluso dislocación completa de caderas. Este riesgo es máximo en los niños no ambulantes, donde la prevalencia de esta complicación dolorosa y grave ronda el 50%. La subluxación de caderas se puede detectar a tiempo mediante programas de vigilancia ra-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

diológica, que han mostrado reducir la incidencia de luxación y la necesidad de cirugía de rescate. Todo niño con PC y afectación funcional significativa (niveles II-V de la Clasificación de la Función Motora Grosera) debería tener una radiografía de caderas anualmente desde los 2 años de edad y antes o con más frecuencia si hay sospecha clínica de subluxación.[247] Ante cualquier duda, la opinión de un traumatólogo pediátrico siempre será útil. Otras complicaciones musculo-esqueléticas incluyen escoliosis, osteoporosis y contracturas, y suelen aparecer en niños más mayores.

En resumen, en todos aquellos niños en los que durante el seguimiento se diagnostica PC, es necesario establecer el tipo, distribución y el nivel funcional mediante el GMFCS. Además, si no se había hecho antes, estos niños deben remitirse a neurología pediátrica para el manejo específico de la espasticidad, de la distonía y de las complicaciones médicas asociadas con el trastorno motor.

2. Trastornos de la alimentación y del lenguaje

Los niños con parálisis cerebral secundaria a lesión en los núcleos de la base-tálamos pueden presentar problemas en la alimentación oral y en el lenguaje hablado debido a la afectación de la musculatura oro-facial. La prevalencia de estos problemas no es bien conocida, pero parecen afectar a un número significativo de estos niños y están en relación con la gravedad del trastorno motor;[248] de hecho estos trastornos no son exclusivos de los niños con EHI sino que ocurren también en niños con PC de otros orígenes.[249,250]

Los problemas en la alimentación oral tienen graves consecuencias para la vida de los niños con EHI y es un factor que, junto con el reflujo gastroesofágico y las neumonías por aspiración, contribuye a su malnutrición, con todos los efectos deletéreos que ésta acarrea.[251] Otras consecuencias de los trastornos de la alimentación oral son la prolongación de las horas de las comidas y el consecuente agotamiento tanto del niño como de los cuidadores[252] y que la administración de fármacos puede no ser fiable, lo que tiene importantes repercusiones en los niños que necesitan tomar medicamentos como los antiepilépticos.[249,253] Los trastornos de la alimentación oral se suelen complicar porque a los padres les cuesta admitir su existencia y a menos que se les pregunte directa y repetidamente, y de que exista un alto índice de sospecha por parte de los profesionales que les atienden, ellos tienden a no mencionarlo o a minimizarlo en la consulta, lo que conduce a un agravamiento de la situación.[254] (Tabla 2) Los problemas de alimentación causan vergüenza a muchas familias; y además la alimentación oral tiene un fuerte componente simbólico y muchos padres se resisten a admitir que no pueden seguir «alimentando» a sus hijos. Se necesita una actitud empática y compasiva por parte de los profesionales que tratan con estas familias para poder sacar a la luz la existencia de estos trastornos y manejarlos de forma apropiada.[253, 255, 256]

Los niños con trastornos de la alimentación oral deben recibir intervención en dos niveles. Por una parte se pueden beneficiar si reciben rehabilitación por parte de un logopeda especialista en praxias oro-faciales[257] y por otra deben ser valorados y seguidos rutinariamente en un servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica, con el fin de optimizar su nutrición y valorar si es necesaria la alimentación a través de una sonda de gastrostomía.[251] La necesidad de ésta es relativamente frecuente en los casos más graves, por la incapacidad total de estos niños para la alimentación oral y/o por los peligros que conlleva para la seguridad de la vía aérea. Aunque la inserción de una sonda de gastrostomía es una técnica segura que mejora el estado nutricional y la calidad de vida del niño y de la familia,[249, 250] muy a menudo los padres se resisten a la cirugía porque la consideran antinatural, porque

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

temen el rechazo social y/o porque sienten privar a sus hijos de uno de los pocos placeres que éstos pueden disfrutar. [243, 251]

Las alteraciones en el lenguaje pueden ser tan frecuentes o más que los problemas de alimentación y su origen es el mismo que en el caso anterior.[250] La alteración oromotora produce disartria, y además los niños con PC discinética pueden tener alterada la expresividad facial; todo esto afecta a su capacidad de comunicación y les hace aparentar tener un nivel intelectual menor que el que realmente tienen. Los niños con problemas en la comunicación oral deben ser evaluados por profesionales expertos en este tipo de alteraciones; ya que muchos de ellos mejoran sus habilidades con una rehabilitación adecuada y otros se pueden beneficiar de sistemas de comunicación alternativa / aumentativa.[258]

3. Trastornos visuales

Las alteraciones de la función visual en distinto grado son frecuentes tras la EHI neonatal.[260] Los niños con lesiones graves en núcleos de la base-tálamos y/o con lesiones extensas en sustancia blanca son los que tienen mayor riesgo de presentar discapacidad visual.[260] En niños con EHI las lesiones gangliotalámicas (y específicamente en la región posterolateral del putamen) muestran mayor asociación con las alteraciones visuales que el daño en la corteza occipital.[261] Por tanto es conveniente que estos niños sean evaluados durante el primer año de vida y posteriormente y de forma regular por oftalmólogos pediátricos familiarizados con estas alteraciones.

4. Pérdida auditiva

La frecuencia de este problema se estima en alrededor de un 5%.[31, 32, 34] Aunque la prevalencia de esta secuela es baja, las cifras son considerablemente más altas que en la población general (5/1.000 recién nacidos), lo que hace pensar que la agresión hipóxico-isquémica perinatal puede tener en algunos casos efectos permanentes sobre la función auditiva. Aunque es un tema controvertido, la presencia de hipoacusia neurosensorial significativa como única secuela de la hipoxia-isquemia perinatal es un hecho excepcional. La mayoría de los niños con pérdida auditiva tienen también alteraciones significativas en otras áreas de su desarrollo. A pesar de todo, parece prudente examinar la función auditiva de todos los niños con antecedente de EHI en el primer año de vida (independientemente de la prueba de despistaje neonatal) y posteriormente si existen sospechas clínicas.

5. Epilepsia

El riesgo de desarrollar crisis epilépticas tras EHI no es bien conocido, pero se calcula que entre un 10-20% del total de niños con EHI la presentarán a lo largo de la infancia.[31, 32, 34, 36] Suele aparecer durante el primer año de vida (50% de los casos), aunque a veces la aparición se retrasa hasta los 5-10 años. Los factores de riesgo más importantes son la gravedad de la encefalopatía, la presencia, gravedad y duración de las convulsiones en el periodo neonata, y las lesiones extensas en ganglios basales y/o en sustancia blanca y corteza.[271] En niños con gran afectación motora en los que las manifestaciones clínicas pueden no ser evidentes, la realización de un electroencefalograma periódicamente puede ser de utilidad.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6. Déficit cognitivo y problemas conductuales

No es fácil conocer el alcance de estas secuelas, especialmente en los primeros dos años de vida. Los estudios sobre evolución de los niños tras EHI, principalmente los ensayos clínicos que han evaluado el efecto terapéutico de la hipotermia, refieren cifras de retraso psicomotor (considerado como puntuaciones en tests de desarrollo inferiores a las dos desviaciones estándar por debajo de la media de la población normal) en el 25-35% de los niños con EHI moderada y grave.[31, 32, 34, 36, 37] Estas cifras son muy similares a la prevalencia global de PC en esta población y probablemente en muchos casos reflejen la discapacidad motora de estos niños, más que un déficit intelectual propiamente dicho.

A pesar de lo anterior, el retraso cognitivo y las dificultades en el aprendizaje tras la EHI neonatal son más frecuentes de lo que se pensaba hasta ahora, y se presentan incluso en ausencia de parálisis cerebral.[264] Al contrario que la discapacidad motora, las alteraciones cognitivas parecen ser marcadamente dependientes del entorno familiar y social. El grado de educación materna y el nivel de ingresos familiar se han asociado con diferencias significativas en la incidencia de deficiencias neuropsicológicas durante la infancia en los niños con EHI neonatal.[265]

Aunque pueden resultar útiles en el subgrupo de niños con EHI que no desarrollan PC grave, así como para comparar resultados en estudios de investigación, los tests de desarrollo convencionales no se deben utilizar en la práctica clínica para valorar la inteligencia o el grado de desarrollo cognitivo de un niño con EHI y lesión gangliotalámica significativa. Estos niños pueden tener una importante discapacidad motora que afecte además a su capacidad de comunicación, por lo que los resultados obtenidos mediante estos tests no reflejan su nivel intelectual o de desarrollo general. En particular, el test de Bayley[266] no está diseñado para ser empleado en niños con discapacidad física y/o neurosensorial y no debería ser aplicado rutinariamente a estos niños; y si se hace, los resultados deberían ser interpretados con mucha prudencia.[1] Desgraciadamente no hay tests de desarrollo para niños pequeños que tengan en cuenta el impacto de la discapacidad motora sobre el resto del neurodesarrollo. Más importante que obtener un cociente intelectual o de desarrollo, es evaluar qué áreas del desarrollo del niño necesitan una mayor atención y también cuáles son sus puntos fuertes. Esto es especialmente importante a la hora de que el niño se incorpore al sistema educativo, para determinar si tiene necesidades educativas especiales o si necesita adaptaciones al currículo escolar.

En niños con EHI evaluados en la edad escolar se han referido alteraciones conductuales y sociales, en especial ansiedad, inatención-hiperactividad y agresividad. Un estudio poblacional incluso ha señalado una frecuencia mayor de autismo respecto a la población general, pero en ese trabajo los pacientes evaluados habían tenido no sólo EHI sino otros tipos de encefalopatía neonatal no debida a asfixia perinatal y el porcentaje de niños con trastornos genéticos era importante.[267] La frecuencia y el rango de los problemas de comportamiento en los niños con EHI no son bien conocidos, pero es un tema que suscita un creciente interés y preocupación.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Programa de seguimiento para recién nacidos con EHI tras el alta de Neonatología

En las tablas 3 y 4 se muestra cómo se puede organizar el seguimiento de los niños con EHI de acuerdo a su pronóstico. Este esquema es orientativo y no sustituye en ningún caso a la valoración individual de las necesidades de cada paciente y de su familia. Diferentes familias pueden tener distintas necesidades, incluso con grados de afectación de sus hijos aparentemente similares. El pronóstico, como se ha explicado anteriormente, se basa en la combinación de los datos clínicos y de los resultados de las pruebas complementarias, principalmente las pruebas de imagen. Cualquier niño con EHI significativa (moderada o grave) debe tener una RM cerebral, idealmente entre los 7 y 21 días de edad, pero si esto no es posible, en cualquier otro momento del periodo neonatal. En los niños con EHI leve que muestran una rápida recuperación, que tienen una exploración neurológica normal en el momento del alta y en los que las ecografías cerebrales han sido repetidamente normales, la RM no es imprescindible.

Nunca se debe establecer un pronóstico que esté basado exclusivamente en los resultados de la RM o de otra prueba complementaria. Si existe discrepancia entre el estado clínico y la neuroimagen, será necesario revisar el diagnóstico y asegurar la fiabilidad de las imágenes (incluyendo el momento en que fueron realizadas), antes de dar un pronóstico a la familia. Ante la duda, siempre es mejor esperar y repetir la prueba, para ver cómo han evolucionado las lesiones.

A. Niños con EHI leve y pruebas de neuroimagen normales o daño aislado leve-moderado en sustancia blanca

En estos niños el pronóstico motor es muy bueno y es excepcional el niño que desarrolla parálisis cerebral. El desarrollo de estos niños durante los primeros dos años de vida es normal en la mayoría de los casos y no necesitan intervenciones terapéuticas o rehabilitadoras o atención especializada. Estos niños pueden ser vistos entre los 9 y los 12 meses de edad y, si todo está bien, de nuevo a los dos años. A partir de los dos años, este grupo de niños puede presentar problemas conductuales con mayor frecuencia que la población general. Si no existe un programa de seguimiento específico más allá de esta edad, la familia debería ser informada de la posibilidad de que se presenten estos problemas y deberían conocer qué recursos socio-educativos pueden utilizar. Idealmente estos niños deberían ser evaluados en la edad escolar para detectar dificultades de memoria y aprendizaje y necesidad de apoyo escolar, además de para detectar alteraciones del comportamiento y socio-emocionales. En cualquier caso es conveniente que el pediatra de atención primaria conozca la historia perinatal de estos niños y pueda remitirlos a centros especializados si fuera necesario.

B. Niños con EHI leve o moderada y lesiones leves en núcleos de la base-tálamos

Este grupo de niños es muy similar al anterior, pero puede presentar trastornos motores leves en un 10-20% de los casos, por lo que precisan una vigilancia un poco más estrecha durante el primer año de vida. En la mayoría de los casos pueden ser evaluados a los 6 meses y si todo está bien, de nuevo a los dos años. Si la exploración a los 6 meses no es completamente

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

normal o si existe otro motivo de preocupación, una nueva visita a los 12 meses puede ser útil. La práctica totalidad de los casos de PC secundarios a EHI neonatal habrán aparecido antes de esta fecha.

El seguimiento posterior puede hacerse como en los niños del primer grupo.

C. Niños con EHI moderada o grave y lesiones extensas en sustancia blanca

Este grupo tiene un riesgo leve pero significativo de desarrollar PC, en la mayoría de los casos en forma de diplejía o de tetraparesia espástica leves que suelen permitir una marcha independiente. Los mayores retos a los que se enfrentan estos niños sin embargo son el retraso cognitivo y del lenguaje, los trastornos conductuales, los problemas visuales y el desarrollo de epilepsia. La alta frecuencia de problemas visuales en este grupo de niños justifica que sean evaluados a partir de 6 meses por un oftalmólogo con experiencia en las secuelas visuales de esta enfermedad. De acuerdo con este primer examen, se programará el seguimiento oftalmológico específico posterior. Es conveniente ser muy receptivos ante los posibles problemas conductuales que nos puedan referir los padres, ya desde el segundo año de vida, y en caso de que los sospechemos, una evaluación por parte de psiquiatría Infantil y/o de un psicólogo especializado puede ser de gran ayuda.

En estos niños el crecimiento del perímetro cefálico durante los primeros meses tras el alta es un indicador de la pérdida de volumen, y por tanto de la extensión del daño en la sustancia blanca, y puede ser utilizado para identificar a los niños con mayor riesgo de presentar trastornos del neurodesarrollo en el medio y largo plazo.[170]

D. Niños con EHI moderada o grave y lesiones moderadas-graves gangliotalámicas, con o sin daño leve-moderado en sustancia blanca.

En este grupo de niños la prevalencia de parálisis cerebral es muy alta, superior al 50%, y está en relación directa con la extensión del daño ganglio-talámico. Como consecuencia de las alteraciones en la función oromotora son frecuentes los trastornos de la alimentación y de la comunicación. Los signos de afectación motora y las dificultades en la alimentación oral aparecen muy pronto y casi sin excepción antes del fin del primer año de vida, lo que justifica un seguimiento más frecuente y estrecho durante los primeros meses tras el alta que en los grupos anteriores.

En este grupo una primera visita a los 3 meses de edad nos permitirá saber cómo se ha llevado a cabo la adaptación del niño al hogar familiar y qué problemas han surgido desde el alta hospitalaria. Los niños más graves ya manifestarán en este momento signos de afectación motora y es conveniente que inicien terapia rehabilitadora lo antes posible, así que es un buen momento para que sean remitidos a rehabilitación y fisioterapia si esto no se hizo antes del alta. Es necesario empezar desde este mismo momento a valorar la posibilidad de que aparezcan trastornos de la alimentación oral y, si hay sospechas, empezar a explorar los sentimientos y actitudes de los padres en cuanto a estos problemas. A lo largo del segundo semestre es conveniente realizar una evaluación de la función visual y de la audición. Durante el segundo año de vida, generalmente tras haber abordado los problemas en la alimentación oral, es cuando se hacen más evidentes los trastornos de comunicación y del lenguaje en estos niños.

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

A partir de los 18 meses de edad se pueden programar el resto de las visitas, de acuerdo con las necesidades de la familia y los problemas que vayan surgiendo. Probablemente, si los padres están satisfechos con la atención que el niño está recibiendo por parte del equipo multidisciplinar la labor del coordinador sea ya menos necesaria.

E. Niños con EHI grave, lesiones moderadas-graves gangliotalámicas y daño extenso en sustancia blanca

En este grupo la presencia de PC grave, alteración oromotora, discapacidad visual y epilepsia es la norma; pero además la tasa de mortalidad durante la infancia es considerable. Estos niños deberían ser vistos por primera vez a los 3 meses de edad o antes, dependiendo del estado del niño y del nivel de preocupación de la familia. Algunos niños de este grupo se van a casa con sonda nasogástrica por imposibilidad de recibir alimentación oral y por dificultad en el manejo de secreciones. Es muy improbable que estos problemas mejoren, por lo que es obligado el monitorizar el crecimiento y el estado nutricional; así como la derivación precoz a gastroenterología y nutrición. La mayor parte de las consideraciones que se han hecho para el grupo anterior son aplicables a estos niños, con la consideración adicional del riesgo de fallecimiento. Esto se comenta con más detalle en el apartado siguiente.

Mortalidad en el seguimiento. Cuidados paliativos

La EHI grave se asocia con una alta mortalidad en el periodo neonatal, que puede llegar al 25-30%.[266, 267] Entre los supervivientes con EHI grave, un número significativo de niños fallecerán durante la infancia, con frecuencia durante el primer año de vida.[170, 268] Los niños que mueren no sólo han tenido antes una discapacidad motora grave, sino que con una elevada frecuencia han tenido también problemas de alimentación, discapacidad visual y epilepsia. La causa más frecuente de fallecimiento son los problemas respiratorios, incluyendo neumonía y neumonitis por aspiración; y en segundo lugar, las crisis epilépticas refractarias a tratamiento.[269]

En la mayoría de los casos el mejor lugar donde el niño puede morir es en su casa con su familia;[270] y, siempre que los padres lo deseen también, esta opción se debe facilitar al máximo. En algunas comunidades autónomas se han desarrollado unidades de cuidados paliativos pediátricos. Estas unidades ofrecen el marco idóneo para la atención a estos niños. La finalidad es favorecer los cuidados del niño en su propio hogar y evitar consultas en Urgencias o ingresos hospitalarios, siempre que sea posible. Idealmente, en los días o semanas previos al fallecimiento se debería acordar con la familia qué potenciales tratamientos estarían dispuestos a aceptar para su hijo y en qué circunstancias. Si se considera necesario, esto se puede recoger por escrito, para facilitar que otros profesionales sanitarios que no han conocido al niño previamente puedan prestarle la atención más apropiada cuando llegue el momento.

La muerte del niño que tuvo EHI es devastadora para la familia, independientemente de cuál fuera su grado de discapacidad. Para muchos padres la muerte es la prolongación del duelo que se inició con el nacimiento y la consiguiente *pérdida* del hijo sano que esperaban. La atención al duelo, no sólo en los padres, sino también en los hermanos y otros miembros de la familia, debe formar parte de los cuidados médicos que se ofrecen a estos pacientes.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Otros aspectos de la atención al seguimiento de los niños con EHI

La relación que se establece con las familias durante el seguimiento tras el alta de Neonatología nos coloca a los pediatras en una situación privilegiada, no sólo para conocer de cerca las dificultades por las que atraviesan estas familias en la vida diaria, sino para ser partícipes de otras preocupaciones más íntimas. No es infrecuente que, una vez pasado el periodo agudo de la enfermedad, muchas familias empiecen a revivir los momentos que rodearon al nacimiento del niño y se replanteen las causas que condujeron a la enfermedad de su hijo. Algunas veces los padres pueden incluso sentirse culpables pensando que alguna actitud o decisión suya tomada durante el embarazo o el parto pudo haber llevado a ese desenlace. Es necesario ser sensible a estas preocupaciones y estar alerta ante los signos que indican que los padres tienen todavía dudas no resueltas. Nunca es tarde para volver a hablar de lo ocurrido, incluso aunque el niño haya muerto, y en ocasiones puede ser muy beneficioso que en estas conversaciones participe alguno de los obstetras que intervino en la atención al parto. Los padres que desean tener más hijos necesitan saber los riesgos de que algo similar vuelva a ocurrir y necesitan discutir las posibles opciones que existen para minimizarlos. Un nuevo embarazo puede suponer una fuente de estrés para ambos padres, especialmente a medida que se acerca el momento del parto. Aunque el nuevo embarazo no sea estrictamente de alto riesgo por razones médicas, las circunstancias emocionales de los padres lo convierten en un embarazo de alto riesgo y como tal se debería manejar.

Si la evolución de un niño con EHI no es la esperada y se sospecha que algún factor diferente del episodio hipóxico-isquémico perinatal pudo haber causado o contribuido a las lesiones cerebrales es obligado replantear el diagnóstico inicial y hacer un estudio completo de acuerdo a las nuevas circunstancias. La colaboración con los neuropediatras, los genetistas y otros especialistas puede ser muy valiosa.

Las demandas legales por supuesta negligencia obstétrica o perinatal son muy frecuentes tras el nacimiento de un niño con EHI que presenta posteriormente secuelas. En el año 2001 las indemnizaciones por casos de mala praxis obstétrica constituyeron el 60% del total de indemnizaciones que el sistema de salud británico tuvo que afrontar;[271] y aunque no hay datos comparables en nuestro país es muy probable que las cifras sean similares. Esto significa que es muy posible que durante el seguimiento de estos pacientes nos enteremos de que la familia ha presentado una demanda y esto puede dar lugar a una situación incómoda en nuestra relación con los padres. En estos casos lo mejor es hablar directamente del tema con ellos. Tenemos que tener en cuenta que la mayoría los padres no desean causar un perjuicio al equipo médico que les atendió, pero necesitan entender que ocurrió, si el daño se habría podido evitar y si se han tomado medidas para que un episodio similar no vuelva a producirse. En ciertas circunstancias, cuando el conflicto amenaza la relación profesional puede ser mejor tanto para la familia como para los profesionales derivar al paciente a otro centro para la continuación de los cuidados y del seguimiento; pero en ningún caso la existencia de una demanda legal debe poner en peligro la calidad de la atención que reciba el paciente ni puede constituir una barrera en nuestra comunicación con los padres.

La carga económica y de trabajo que supone el cuidado de un niño con discapacidad es un tema al que habitualmente los profesionales sanitarios prestamos escasa atención. Las necesidades de estos niños son incomparablemente mayores que las de los niños con un desarrollo normal y normalmente se incrementan con el paso de los años. Muchos niños se beneficiarían de equipamientos y dispositivos especiales que generalmente no están cubiertos por el Estado, o que solo lo están parcialmente y que por su precio, son inaccesibles para un gran número de familias. Entre éstos se incluyen sillas de ruedas, artículos ortopédicos,

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

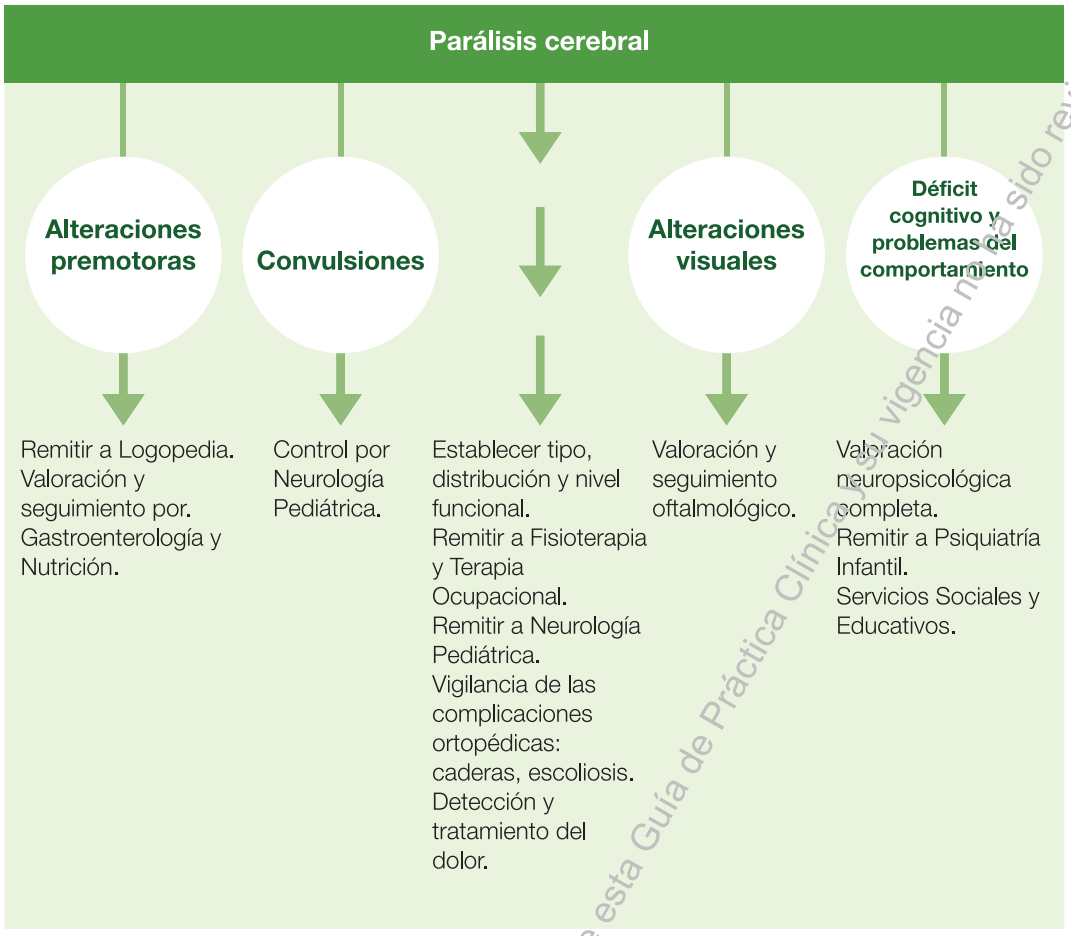
dispositivos de apoyo a la comunicación y adaptaciones arquitectónicas en el hogar.[272] Es importante que los trabajadores sociales formen parte del equipo multidisciplinar que cuida de estos niños en el seguimiento. Los pediatras podemos ayudar transmitiendo estas necesidades a los organismos correspondientes y, en general, contribuyendo a hacer más visibles estos problemas en la sociedad.

Tabla 1. Clasificación de la Función Motora Grosera para niños de 0 a 2 años con parálisis cerebral

Nivel	Descripción
I	El niño es capaz de sentarse y mantenerse sentado en el suelo con las dos manos libres para manipular objetos. El niño gatea sobre manos y rodillas, se pone de pie y da pasos agarrándose a los muebles.
II	Se mantiene sentado en el suelo, pero puede necesitar las manos para apoyarse y mantener el equilibrio. El niño repta o gatea con manos y rodillas. Puede ponerse de pie y dar algunos pasos, agarrándose a los muebles.
III	El niño se mantiene sentado en el suelo con apoyo lumbar. Puede reptar y darse la vuelta.
IV	Necesita apoyo en el tronco para mantenerse sentado. El control cefálico es suficiente. Puede darse la vuelta a supino, y a veces, a prono.
V	No existe control cefálico ni del tronco contra gravedad, ni en prono ni en sedestación. El niño necesita la ayuda de un adulto para darse la vuelta

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Figura 1. Alteraciones en el niño con PC y seguimiento



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla 2. Problemas de alimentación

Niños en riesgo de presentar trastornos de la alimentación oral durante el seguimiento
– Niños con EHI grave – Niños con afectación gangliotalámica extensa, especialmente si hay participación del tronco encefálico – Niños que no han logrado establecer una alimentación oral normal en el momento del alta.
Signos de alerta
– Comidas que duran excesivamente, lactantes y niños que muestran estrés ante la toma (intentar observar una toma en la consulta) – Necesidad de espesar los líquidos – Niños que después de año de vida no son capaces de tomar alimentos sólidos – Atragantamiento (con líquidos y/o sólidos) – Tos persistente – Infecciones respiratorias frecuentes – Reflujo gastroesofágico, vómitos constantes – Crecimiento lento, estado nutricional subóptimo – Dificultades en el desarrollo del lenguaje hablado – Salivación excesiva para la edad

Tabla 3. Calendario de seguimiento para los niños con EHI

Estimación del pronóstico en el momento del alta						
Grupo		1*	2	3	4	5
Grado de encefalopatía		Leve	Leve / moderada	Moderada / grave	Moderada / grave	Grave
Neuro-imagen	Afectación GT	No	Leve	No	Moderada-grave	Moderada-grave
	Afectación SB	No / leve-moderada	No / leve-moderada	Extensa	No / leve-moderada	Extensa
Pronóstico general		**Muy bueno** Discreto aumento del riesgo de problemas de aprendizaje y conductuales en edad escolar	**Bueno** PC leve en 10-15% Discreto aumento riesgo de alteraciones motoras final, problemas de aprendizaje y conductuales en edad escolar	**Intermedio** PC leve en 15-25% Riesgo significativo de retraso cognitivo, alteraciones visuales y conductuales; microcefalia y epilepsia	**Adverso** **PC moderada-grave en 50-75%** **Frecuentes trastornos de alimentación y comunicación; alteraciones visuales y epilepsia**	**Muy adverso** PC moderada-grave en >90% Muy frecuentes trastornos alimentación-comunicación; alteraciones visuales, microcefalia y epilepsia. Mortalidad elevada, especialmente si lesión troco-encefálica
Edad posnatal		Planificación de seguimiento				
3 meses					Evaluación general y neurológica. Valoración alimentación-nutrición Remitir a NRL y equipo multidisciplinar	Evaluación general y neurológica. Valotación alimentación-nutrición Remitir a NRL y equipo multidisciplinar Valoración riesgo vital
6 meses			Evaluación general y neurológica. Remitir a NRL y rehabilitación a signos motores	Evaluación general y neurológica (¡P. cefálico!) Valoración función visual Remitir a NRL y rehabilitación si signos motores	Evaluación general y neurológica. Valoración alimentación-nutrición Valoración función visual	Avaluación general y neurológica. Valoración alimentación-nutrición Valoración función visual Valoración riesgo vital
9 meses - 1 año		Evaluación general y neurológica Considerar valoración auditiva	Repetir evaluación si exploración no enteramente normal a los 6 meses. Remitir a NRL y rehabilitación si signos motores Valoración auditiva	Evaluación general y neurológica. Valoración auditiva	Evaluación general y neurológica. Valoración alimentación-nutrición Valoración auditiva	Evaluación general y neurológica. Valoración alimentación-nutrición Valoración auditiva Valoración riesgo vital
18 meses				Evaluación general y neurológica. Valoración formal del neurodesarrollo. Valoración psicológica/psiquiátrica si alteraciones conductuales	Continuar visitas cada 6-9 meses con el mismo esquema, según necesidades familiares Evaluación trastornos comunicación y lenguaje Evaluación nivel cognitivo y necesidades educativas (No utilizar tests de desarrollo o inteligencia sin adaptar) Evaluación recursos sociales	
24 meses		Evaluación general y neurológica. Valoración formal del neurodesarrollo	Evaluación general y neurológica. Valoración formal del neurodesarrollo			

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla 4. Propuesta de seguimiento de niños con EHI según el pronóstico

Evaluación	En qué consiste	Cuándo
Evaluación general	Estado de salud general, problemas de salud desde la última visita, medicaciones habituales.	En todas las visitas
Evaluación neurológica	Exploración neurológica, incluyendo medición del perímetro cefálico Entrevista orientada: aparición de convulsiones desde la visita anterior; tolerancia /efectos adversos de los anticonvulsivos y de otros fármacos, como los utilizados para tratar la espasticidad y la distonía (asegurar seguimiento regular por parte de neurología pediátrica) En niños con PC: repercusión funcional según la clasificación de la función motora groseradetección precoz de la subluxación de cadera otras complicaciones musculo-esqueléticasdolor	En todas las visitas
Valoración de los trastornos de alimentación	Valoración del estado nutricional Entrevista orientada: ¿qué come? ¿cuánto duran las comidas? ¿tiene buen apetito? ¿se alegra cuando es la hora de la comida? ¿le gusta probar diferentes texturas y sabores? ¿se atraganta con frecuencia? ¿le cuesta beber? ¿tose continuamente? ¿cuántas veces en los últimos 6 meses ha tenido alguna infección respiratoria? ¿ha necesitado ingreso por este motivo? ¿ha sido alguna vez diagnosticado de neumonía por aspiración? ¿tiene signos de reflujo gastroesofágico? ¿toma alguna medicación para el reflujo? ¿tiene estreñimiento? Observar una toma/comida directamente en la consulta siempre que sea posible	En todas las visitas en niños con trastorno motor de cualquier grado
Valoración de los trastornos de comunicación	Entrevista orientada: ¿habla, cuántas palabras usa? ¿le entienden bien, incluidas las personas que no le conocen bien, o solo le entiende su familia? ¿utiliza algún otro medio para comunicarse - señalar con los ojos o el dedo, distintas entonaciones de voz o gritos, gestos? ¿es capaz de transmitir sus gustos, necesidades y estados de ánimo? ¿es capaz de expresar cuándo tiene dolor? Observar directamente cómo se comunica el niño con nosotros y con sus familiares	En todas las visitas en niños con trastorno motor de cualquier grado
Evaluación función visual	Defectos de refracción, movimientos oculares, presencia de estrabismo, agudeza visual, campos visuales, atención visual, integración visuomotora.	A partir de los 6 meses en los niños con lesión GT significativa y/o extensa en la SB
Evaluación función auditiva	Una vez antes del año de edad en todos los niños con EHI moderada o grave (considerar en los niños con EHI leve si presentan otros factores de riesgo o si hay sospecha clínica)	9-12 meses
Evaluación del neurodesarrollo	Evaluación del desarrollo mediante observación en la consulta e información proporcionada por los padres. Evaluación formal (test de desarrollo) alrededor de los 2 años. Cualquier test de desarrollo (Bayley, Brunet-Lezine, Batelle, otros) con el que el examinador esté familiarizado. No administrar sin adaptar a niños con discapacidad motora y/o neurosensorial.	En todas las visitas Test de desarrollo: 2 años

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 7. Otros

1. Informe del Comité Ético de Investigación Clínica



Fundació Sant Joan de Déu

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dr. Pablo Ferrer Salvans, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica Fundació Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat (Barcelona)

CERTIFICA

Que en la reunión del Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació Sant Joan de Déu celebrada el día 24 de octubre de 2013 se valoró la ***"Guía para padres: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica e Hipotermia"***, Código **CEIC PIC-108-13,** cuyo investigador principal es el **Dr. Alfredo García-Alix Pérez.**

El CEIC ha examinado el proyecto presentado y no ha encontrado objeciones éticas para su desarrollo.

Lo que firmo en Esplugues de Llobregat (Barcelona), a 22 de noviembre de 2013

Firmado:

Dr. Pablo Ferrer Salvans
Secretario CEIC Fundación SJD

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

2. Tablas descriptivas de resultados de los estudios incluidos

Tabla 1. Estudios incluidos, probabilidades pre y postprueba y OR diagnósticas del EEGa para muerte o discapacidad moderada/grave desglosados por horas de vida

	No Hipotermia				Hipotermia			
	P pre 63,17%				P Pre 47,88%			
	Estudios (RN)	P post positiva (IC 95%)	P post negativa (IC 95%)	OR diagnóstica (IC 95%)	Estudios (RN)	P post positiva (IC 95%)	P post negativa (IC 95%)	OR diagnóstica (IC 95%)
6 horas	10 (464)	89,9% (80% a 95,2)	28,3% (18,2 a 38,2)	30,69 (10,09 a 93,31)	5 (144)	59,4% (53,5 a 64,9)	11,4% (3,5 a 31)	12,74 (3,24 a 50,16)
24 horas	5 (267)	97,55 (93,3% a 99,1)	21,5% (15,9 a 29,2)	237,61 (56,47 a 999,89)	3 (78)	76,7% (66,4 a 84,5)	7,6% (1,8 a 27,4)	41,87 (7,01 a 250,02)
36 horas	3 (76)	97,1% (87,3% a 99,49)	26,5% (13,4 a 45,7)	104,25% (16,55 a 656,74)	3 (66)	89,1% (67 a 98,1)	9,2% (2,7 a 25,4)	115,21% (16,562 a 801,44)
48 horas	3 (77)	96,6% (85,5% a 99,3)	30,8% (21,5 a 43)	76,88 (12,72 a 464,89)	2 (65)	96,9% (81,7 a 99,6)	16,8% (8,4 a 30,2)	157,76 (16,59 a 1499,9)
72 horas	3 (64)	90,7% (73,9% a 97,1)	35,4% (24,6 a 47,1)	42,68 2,97 a 261,57)	2 (66)	95,8% (75,6 a 99,4)	28,3% (16,8 a 43,8)	60,29 (6,74 a 539,48)

Tabla 2. Estudios incluidos, probabilidades pre y postprueba y OR diagnósticas del EEGa para muerte desglosados por horas de vida

	No Hipotermia				Hipotermia			
	P pre 35,11%				P Pre 26,23%			
	Estudios (RN)	P post positiva (IC 95%)	P post negativa (IC 95%)	OR diagnóstica (IC 95%)	Estudios (RN)	P post positiva (IC 95%)	P post negativa (IC 95%)	OR diagnóstica (IC 95%)
6 horas	8 (360)	70,2% (58,3 a 79,9)	5,1% (2,1 a 11,1)	59,18 (21,28 a 164,55)	3 (65)	32,9% (26,8 a 39,5)	11,6% (2,8 a 39,7)	3,89 (0,61 a 24,87)
24 horas	5 (267)	79,8% (53,9 a 93)	4,6% (1,1 a 17,1)	116,95 (19,15 a 714,10)	3 (65)	39,8% (26 a 55,4)	7,6% (1,7 a 27,9)	9,61 (1,52 a 60,62)
36 horas	2 (56)	69,6% (54,7 a 81,2)	7,5% (2,1 a 22,9)	29,69 (5,56 a 158,52)	1 (43)	65,1% (47,2 a 79,5)	2,1% (0,4 a 23,8)	90,00 (4,59 a 1762,85)
48 horas	2 (47)	64,5% (49,9 a 77,2)	8,4% (2,6 a 25,7)	19,42 (3,55 a 106,29)	2 (53)	64,4% (43,4 a 80,9)	4,1% (0,7 a 20,8)	48,02 (4,78 a 482,59)
72 horas	2 (41)	60,3% (45,8 a 73,3)	8% (1,6 a 28)	19,59 (2,99 a 128,37)	2 (53)	64,4% (43,4 a 80,9)	4,1% (0,7 a 20,8)	48,02 (4,78 a 482,59)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla 3. Estudios incluidos, probabilidades pre y postprueba y OR diagnósticas del EEGa para PC desglosados por horas de vida

	No Hipotermia				Hipotermia			
	P pre 31,28%				P Pre 19,37%			
	Estudios (RN)	P post positiva (IC 95%)	P post negativa (IC 95%)	OR diagnóstica (IC 95%)	Estudios (RN)	P post positiva (IC 95%)	P post negativa (IC 95%)	OR diagnóstica (IC 95%)
6 horas	3 (113)	56,9% (46,5 a 66,7)	13,1% (2,2 a 49,9)	15,40 (2,58 a 92,02)	2 (34)	21,6% (17 a 27,3)	11,1% (1,7 a 48)	2,26 (0,23 a 22,39)
24 horas	1 (27)	33,4% (22,3 a 82,8)	22,6% (1,8 a 82,8)	1,71 (0,06 a 50,42)	2 (34)	33,4% (22,3 a 46,5)	22,6% (1,8 a 82,8)	6,81 (0,72 a 64,30)
36 horas	0	*	*	*	1 (22)	43,5% (25,4 a 63,4)	3,5% (0,2 a 34,3)	20,80 (0,92 a 469,01)
48 horas	0	*	*	*	1 (22)	61,9% (28,1 a 87,1)	7,5% (2,1 a 22,9)	24 (1,62 a 356,65)
72 horas	0	*	*	*	1 (22)	35,1% (5,9 a 82,1)	16,8% 9,2 a 28,9)	2,67 (0,18 a 39,63)

Tabla 4. Estudios incluidos, probabilidades pre y postprueba y OR diagnósticas del EEGa para PC desglosados por horas de vida

	No Hipotermia				Hipotermia			
	P pre 38,69%				P Pre 22,76%			
	Estudios (RN)	P post positiva (IC 95%)	P post negativa (IC 95%)	OR diagnóstica (IC 95%)	Estudios (RN)	P post positiva (IC 95%)	P post negativa (IC 95%)	OR diagnóstica (IC 95%)
6 horas	6 (302)	43,7% (36 a 51,9)	39,6% (32,7 a 46,9)	1,23 (0,57 a 2,65)	1 (43)	47,9% (40,3 a 55,7)	10,2% (0,6 a 63,9)	7,91 (0,41 a 150,98)
24 horas	3 (220)	44,3% (20,6 a 70,8)	31,2% (10,2 a 64,5)	1,65 (0,19 a 14,22)	2 (34)	53,5% (42,0 a 64,4)	14,6% (2,5 a 52,2)	6,71 (0,73 a 61,49)
36 horas	2 (56)	72,7% (58,5 a 83,5)	8,6% (2,5 a 25,8)	29,69 (5,56 a 158,52)	1 (43)	59,6% (42,7 a 74,4)	20,6% (7 a 46,7)	5,68 (0,95 a 33,92)
48 horas	2 (47)	49,4% (37,2 a 61,3)	32,7% (19,3 a 48,6)	2,02 (0,51 a 7,97)	1 (43)	56,5% (36,2 a 74,9)	27,1% (13,2 a 48,3)	3,47 (0,66 a 18,33)
72 horas	2 (41)	48,6% (35,2 a 62,2)	32,7% (19,7 a 49,3)	1,99 (0,5 a 7,91)	1 (41)	47,6% (21,7 a 75)	34,4% (18,9 a 53,7)	1,73 (0,25 a 11,97)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla 5: RN tratados con hipotermia

	No Hipotermia				Hipotermia			
	P Pre 63,17				P Pre 47,88			
	Estudios (N)	P post positiva (IC 95%)	P post negativa (IC 95%)	OR diagnóstica (IC 95%)	Estudios (N)	P post positiva (IC 95%)	P post negativa (IC 95%)	OR diagnóstica (IC 95%)
1-30d	13 (543)	86% (80 a 90%)	23% (25 a 30%)	29,80 17,09 a 51,95)	4 (181)	80% (74 a 86%)	14% (8 a 24%)	29,59 (12,12 a 72,25)
1-7d	6 (211)	88 (76 a 95%)	22 (9 a 42%)	31.05 (10,62 a 90,84)	2 (32)	86% (62 a 96%)	12% (1 a 78%)	48,34 (1,85 a 1246,90)
8-30d	5 (149)	88% (68 a 96%)	20% (5 a 56%)	43,87 (6,94 a 281,31)	1 (36)	73,5 (43,3 a 90,3%)	28,3% (14,3 a 48,3%)	

Tabla 6. Cuando no se aportaban datos de eficacia predictiva

Principales características de los estudios incluidos						
Autor y año	Nº pacientes	Momento de determinación en horas	Desenlace negativo	Seguimiento (meses)	Tipo de evaluación	Calidad
García-Alix, 1994	70 con EHI	12 (12,2±4,2)	Muerte o discapacidad grave (PC)	12	Examen Neuro y Denver (DDST)	Moderada
Thornberg, 1995	9 controle 22 con EHI	Entre 2 y 32 horas	Muerte o daño grave	18	Examen Neuro	Baja
Ezgü, 2002	32 co6 con EHI	Primeras 72 horas	Iterada (7-14d) Griffith < 85	12	RM y Griffith	Baja
Tekgul, 2004	21 con EHI	24-72 horas	Muerte, alteración neurológica y retraso	14	Examen Neuro (clas. Funcional) y Denver (DDST) II	Moderada
Vasiljevic, 2012	90 con EHI	Primeras 72 horas	Muerte, PC, epilepsia	12	Examen Neuro y Denver (DDST)	Moderada

Tabla 7. Para el desenlace de evolución adversa (muerte o discapacidad grave) los resultados

Autor	Evolución Favorable	Evolución Adversa	VP	FP	FN	VN	Punto de corte
García-Alix 1994 (a las 12 horas)	54	6	6	6	1	57	25 ng/Ml
Thornberg 1995	14	6	6	1	0	13	50 ng/mL
Ezgü 2002	9	10	9	1	1	8	6 µg/L
Tekgul 2004	14	7	6	5	1	9	17,6 ng/mL
Vasiljevic 2012	75	15	15	14	0	61	25,5 ng/mL

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla 8. Sensibilidad, especificidad, IC 95%, así como los CPP, CPN y el OR para cada estudio

Autor	S (IC)	E (IC)	CPP (IC)	CPN (IC)	OR (IC)
García-Alix 1994 (a las 12 horas)	0,857 (0,41-0,996)	0,905 (0,804-0,964)	9,00 (3,968-20,414)	0,158 (0,026-0,971)	57,00 (5,84-556,17)
Thornberg 1995	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)
Ezgü 2002	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)
Tekgul 2004	0,857 (0,421-0,996)	0,643 (0,351-0,872)	2,400 (1,117-5,158)	0,222 (0,035-1,422)	10,80 (0,997-117,00)
Vasiljevic 2012	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)
Global Heterogeneidad	0,93386) 4,06, p = 0,398	,784-896) 6,96, p = 0,138	5,242 (3,159-8,697,	0,1 24 (0,049-0,314)	49,3 78 (14,89-163,68)

Tabla 9: Principales resultados de Verdu 2001, Tekgul 2004 y Çeltic 2004

Principales resultados para la capacidad predictiva de la concentración de ENE en suero									
Referencia	Momento	Punto Corte y edad	Diferencias entre Ev. Normal y Adversa	S	E	VPP	VPN	CPP	AUC
Verdu 2003	24-72 h	27,6 µg/L	Si	100	79	60	100	4,76	No referido
Tekgul 2004	Primeras 24 h	9,5 µg/L	No	57	43	67	33	0,0	No referido
Celtic 2004	4-48 h (20±14)	45 µg/L	Si	84	70	39	95	2,8	No referido

Tabla 10. Principales resultados de Nagdyman 2003,[214] Thorngren-Jernek 2004[215] y Murabayasi 2008[216]

Valor predictivo de la S100B en suero de neonatos **no** tratados con hipotermia									
Referencia	Punto Corte y edad	Momento	Diferencias entre Ev. Normal y Adversa	S	E	VPP	VPN	CPP	AUC
Nagdyman 2003	NR	2, 6, 12, 24 horas	No	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Thorngren Jerneck 2004	>12 µg/L	1r día (1-19 h) 2º d (24-48 h) 3r d (48-96 h)	Si	73	74	50	89	2,80	NR
Murabayasi 2008	>10 µg/L	Primeras 24 h	Si	100	90,9	60	100	11	NR

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla 11. Principales resultados del estudio Gazzolo 2003[217]

Valor predictivo de la S100 ß en orina para predecir evolución adversa (discapacidad al año o muerte)								
Referencia	Punto Corte en µg/L	Momento	Diferencias entre Ev. Normal y Adversa	S	E	VPP	VPN	AUC
Gazzolo 2003	0,28	Primera micción	Si	100	87,3	46,2	100	0,978
	0,80	12 horas	Si	100	98,2	85,7	100	0,999
	0,52	24 horas	Si	100	95,5	70,6	100	0,997
	72 h	72 horas	Si	100	98,2	85,7	100	0,998

Tabla 12. La meta-estimación de la proporción de pacientes con dicho desenlace en función del grado de EHI perinatal sin tratamiento con hipotermia

Grado de EHI neonatal	Proporción muerte o discapacidad grave (IC 95%)
Leve	0,01 (-0,07, 0,10)
Moderado	0,42 (0,34, 0,50)
Grave	0,96 (0,90, 1,00)

Tabla 13. Meta-estimación de la proporción de pacientes con dicho desenlace en función del grado de EHI neonatal de acuerdo a nuestro reanálisis de los ECA de hipotermia

Grado de EHI neonatal	Proporción muerte o discapacidad grave (IC 95%)
Moderado	0,52 (0,44, 0,60)
Grave	0,83 (0,72, 0,93)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla 14. Meta-estimaciones de las proporciones de pacientes con dicho desenlace en función del grado inicial de EHI, tanto para los casos tratados con hipotermia como para los controles

Grado de EHI neonatal	Proporción muerte o discapacidad grave (IC 95%)	
	Hipotermia	Normotermia
Moderado	0,35 (0,28 a 0,41)	0,52 (0,44 a 0,60)
Grave	0,67 (0,58 a 0,76)	0,83 (0,72 a 0,93)

Tabla 15. Estimación de los riesgos de muerte o discapacidad mayor para EHI grave frente a moderada en pacientes tratados con hipotermia y pacientes manejados en normotermia

	Hipotermia	Normotermia
OR (IC 95%)	3,77 (2,62 a 5,41)	4,14 (2,40 a 7,13)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Bibliografía

1 American College of Obstetricians and Gynecologist and American Academy of Pediatrics. Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Executive summary. Obstet Gynecol. 2004; 103(4): 780-1.
2 Freeman JM., Nelson KB. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. Pediatrics. 1988; 82(2): 240-9.
3 Nelson KB., Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? Am J Dis Child. 1991; 145(11): 1325-31.
4 MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. BMJ. 1999; 319(7216): 1054-9.
5 Paneth N., Stark RI. Cerebral palsy and mental retardation in relation to indicators of perinatal asphyxia. An epidemiologist overwiew. Am J Obstet Gynecol. 1983; 147(8): 960-6.
6 NHS Litigation Authority. Factsheet 2: financial information. London: National Health Service Litigation Authority; July 2013 [acceso Julio 2013]. Disponible en: http://www.nhsla.com/currentactivity/Documents/NHS%20LA%20Factsheet%202%20-%20financial%20information%202012-13.pdf
7 Hull J., Dodd KL. Falling incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. Br J Obstet Gynaecol. 1992; 99(5): 386-91.
8 Smith J., Wells L., Dodd K. The continuing fall in incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. BJOG. 2000; 107(4): 461-6.
9 Becher JC., Stenson BJ., Lyon AJ. Is intrapartum asphyxia preventable? BJOG. 2007; 114(11): 1442-4.
10 Thornberg E., Thiringer K., Odeback A., Milsom I. Birth asphyxia: incidence, clinical course and outcome in a Swedish population. Acta Paediatr. 1995; 84(8): 927-32.
11 Levene MI., Kornberg J., Williams TH. The incidence and severity of postasphyxia encephalopathy in full-term infants. Early Hum Dev. 1985; 11(1): 21-6.
12 González de Dios J., Moya M., Vioque J. Factores de riesgo predictivos de secuelas neurológicas en recién nacidos a término con asfixia perinatal. Rev Neurol. 2001; 32(3): 201-6.
13 Esqué MT., Baraibar R., Figueras J., Maurí E., Moretones MG., Padula C., et al. Estudio multicéntrico sobre asfixia neonatal. An Esp Pediatr. 1985; 23(8): 542-50.
14 García-Alix A., Martinez Biarge M. Incidencia y Prevalencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) perinatal: necesidad de regionalizar y centralizar los programas de hipotermia moderada sostenida en el recién nacido con EHI. An Pediatr (Barc). 2009; 71: 319-26.
15 Tenorio V., Alarcón A., García-Alix A., Arca G., Camprubí M., Agut T., et al. Hipotermia cerebral moderada en la encefalopatía hipóxico-isquémica. Experiencia en el primer año de su puesta en marcha. An Pediatr (Barc). 2012; 77(2): 88-97.
16 Sarnat HB., Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol. 1976; 33(10): 698-705.
17 Amiel-Tison C., Ellison P. Birth asphyxia in the full-term newborn: Early assessment and outcome. Dev Med Child Neurol. 1986; 28(5): 671-82.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

18 García-Alix A., Cabañas F., Pellicer A., Hernanz A., Stiris TA., Quero J. Neuron-specific 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.
19 Miller SP., Latal B., Clark H., Barnwell A., Glidden D., Barkovich AJ., et al. Clinical signs predict 30-month neurodevelopmental outcome after neonatal encephalopathy. Am J Obstet Gynecol. 2004; 190(1): 93-9.
20 Thompson CM., Puterman AS., Linley LL., Hann FM., van der Elst CW, Molteno CD., et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. Acta Paediatr. 1997; 86(7): 757-61.
21 Gonzalez de Dios J. Definición de asfixia peritanal en la bibliografía médica: necesidad de un consenso. Rev Neurol. 2002; 35(7): 628-34.
22 Gadian D,G., Aicardi J., Watkins KE., Porter DA., Mishkin M., Vargha-Khadem F. Developmental amnesia associated with early hypoxic-ischemic injury. Brain. 2000; 123(3): 499-507.
23 Van Handel M., Sonneville L., de Vries LS., Jongmans MJ., Swaab H. Specific memory impairment following neonatal encephalopathy in term-born children. Dev Neuropsychology. 2012; 37(1): 30-50.
24 Hellström-Westas L., Rosén I. Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. Semin Fetal Neonatal Med. 2006; 11(6): 503-11.
25 Spitzmiller RE., Phillips T., Meinzen-Derr J., Hoath SB. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. J Child Neurol. 2007; 22(9): 1069-78.
26 Levene MI., Fenton AC., Evans DH., Archer LN., Shortland DB., Gibson NA. Severe birth asphyxia and abnormal cerebral blood-flow velocity. Dev Med Child Neurol. 1989; 31(4): 427-34.
27 Eken P., Toet MC., Groenendaal F., de Vries LS. Predictive value of early neuroimaging, pulsed Doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1995; 73(2): F75-80.
28 Martinez-Biarge M., Diez-Sebastian J., Kapellou O., Gindner D., Allsop JM., Rutherford MA., et al. Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy. Neurology. 2011; 76(24): 2055-61.
29 Martinez-Biarge M., Diez-Sebastian J., Rutherford MA., Cowan FM. Outcomes after central grey matter injury in term perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. Early Hum Dev. 2010; 86(11): 675-82.
30 Ramaswamy V., Horton J., Vandermeer B., Buscemi N., Miller S., Yager J. Systematic review of biomarkers of brain injury in term neonatal encephalopathy. Pediatr Neurol. 2009; 40(3): 215-26.
31 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.
32 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.
33 Eicher DJ., Wagner CL., Katikanemi LP. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. Pediatr Neurol. 2005; 32(1): 18-24.
34 Azzopardi DV., Strohm B., Edwards AD., Dyet L., Halliday HL., Juszczak E., et al; TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. N Engl J Med. 2009; 361(14): 1349-58.

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

35 Edwards AD., Azzopardi DV. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006; 91(2): F127-31.
36 Jacobs SE., Morley CJ., Inder TE., Stewart MJ., Smith KR., McNamara PJ., et al. Infant Cooling Evaluation Collaboration. Whole-body hypothermia for term and near term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011; 165(8): 692-700.
37 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.
38 Zhou WH., Cheng GQ, Shao XM., Liu XZ., Shan RB., Zhuang DY., et al; China Study Group. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. J Pediatr. 2010; 157(3): 367-72.
39 Schulzke SM., Rao S., Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy-are we there yet? BMC Pediatrics. 2007; 7: 30.
40 Shah PS., Ohlsson A., Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007; 161(10): 951-8.
41 Jacobs S., Hunt R., Tarnow-Mordi W, Inder T., Davis P. Cooling for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (4): CD00311.
42 Tagin MA., Woolcott CG., Vincer MJ., Whyte RK., Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012; 166(6): 558-66.
43 Blanco D., García-Alix A., Valverde E., Tenorio V, Vento M, Cabañas F; Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (SEN). Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011; 75(5): 341.e1-20.
44 García-Alix A., González de Dios J. La encefalopatía hipóxico-isquémica en el recién nacido a término ha dejado de ser una entidad huérfana. Implicaciones para la práctica y necesidad de un «codigo hipotermia». Pediatr. 2010; 6(2): 27-30.
45 García-Alix A. Hipotermia cerebral moderada en la encefalopatía hipóxico-isquémica. Un nuevo reto asistencial en neonatología. An Pediatr (Barc). 2009; 71(4): 281-3.
46 National Institute for Health and Clinical Excellence. Therapeutic hypothermia with intracorporeal temperature monitoring for hypoxic perinatal brain injury [Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010. [acceso 29 de abril de 2014]. Disponible en: http://www.nice.org.uk/IPG347
47 Chalak L., Kaiser J. Neonatal Guideline Hypoxic-Ischemic Encephalopathy (HIE). J Ark Med Soc. 2007; 104(4): 87-9.
48 Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program. Hypoxic-ischaemic encephalopathy [Internet]. Queensland: Queensland Government; 2010 [acceso 29 de abril de 2014]. Disponible en: http://www.health.qld.gov.au/qcg/documents/g_hie5-1.pdf
49 Peliowski-Davidovich A; Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Hypothermia for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. Paediatr Child Health. 2012; 17(1): 41-6.
50 Mathur AM., Smith JR., Donze A. Hypothermia and hypoxic-ischemic encephalopathy: guideline development using the best evidence. Neonatal Netw. 2008; 27(4): 271-86.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

51 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
52 Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico [Internet]. Madrid: Plan Nacional para el SNS. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007. Nº2006/01 [acceso 22 de febrero de 2012] Disponible en: http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion/documentos/Manual%20metodologico%20-%20Elaboracion%20GPC%20en%20el%20SNS.pd
53 López Bastida J., Oliva J., Antoñaranzas 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.
54 Brouwers M., Kho ME., Browman GP., Burgers JS., Cluzeau F., Feder G., et al; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010;182(18):e839-42.
55 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
56 Martín Muñoz P., González de Dios J. Valoración de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones (I) El sistema GRADE. Evid Pediatr. 2010; 6: 63.
57 Martín Muñoz P., González de Dios J. Valoración de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones (I) Consideraciones prácticas en la aplicación del Sistema GRADE. Evid Pediatr. 2010; 6: 91.
58 Davis PG., Tan A., O'Donnell CP., Schulze A. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2004; 364(9442): 1329-33.
59 Tan A., Schulze A., O'Donnell CP., Davis PG. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 18(2): CD002273.
60 Saugstad OD., Ramji S., Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with ambient air or pure oxygen: a meta-analysis. Biol Neonate. 2005; 87(1): 27-34.
61 Rabi Y., Rabi D., Yee W. Room air resuscitation of the depressed newborn: a systematic review and meta-analysis. Resuscitation. 2007; 72(3): 353-63.
62 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.
63 Vento M., Asensi M., Sastre J., García-Sala F., Viña J. Six years of experience with the use of room air for the resuscitation of asphyxiated newly born term infants. Biol Neonate. 2001; 79(3-4): 261-7.
64 Saugstad OD., Rootwelt T., Aalen O. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial: the Resair 2 study. Pediatrics. 1998; 102(1): e1.
65 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.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

66 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 Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Circulation. 2010; 122(16 Suppl 2): S516-38.
67 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.
68 Laptook 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.
69 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.
70 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.
71 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.
72 Nadeem M., Murray D., Boylan G., Dempsey EM., Ryan CA. Blood carbon dioxide levels and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Am J Perinatol. 2010; 27(5): 361-5.
73 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. Hypocarbia and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J Pediatr. 2011; 158(5): 752-8.e1.
74 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.
75 Basu P., Som S., Choudhuri N., Das H. Contribution of the blood glucose level in perinatal asphyxia. Eur J Pediatr. 2009; 168(7): 833-88.
76 Salhab WA., Wyckoff MH., Laptook AR., Perlman JM. Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. Pediatrics. 2004; 114(2): 361-6.
77 Edwards AD., Brocklehurst P., Gunn AJ., Halliday H., Juszczak E., Levene M., et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. BMJ. 2010; 9(340): c363.
78 Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Semin Fetal Neonatal Med. 2010; 15(5): 238-46.
79 Gunn AJ., Gluckman PD., Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. Pediatrics. 1998; 102(4 Pt 1): 885-92.
80 Shankaran S., Laptook A., Wright LL., Ehrenkranz RA., Donovan EF., Fanaroff AA., et al. Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. Pediatrics. 2002; 110(2 Pt 1): 377-85.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

81 Zhou WH., Shao XM., Cao Y., Chen C., Zhang XD. Safety study of hypothermia for treatment of hypoxic-ischemic brain damage in term neonates. Acta Pharmacol Sin. 2002; 23S: 64-8.
82 Akisu M., Huseyinov A., Yalaz M., Cetin H., Kultursay N. Selective head cooling with hypothermia suppresses the generation of platelet-activating factor in cerebrospinal fluid of newborn infants with perinatal asphyxia. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2003; 69(1): 45-50.
83 Inder TE., Hunt RW, Morley CJ., Coleman L., Stewart M., Doyle LW, et al. Randomized trial of systemic hypothermia selectively protects the cortex on MRI in term hypoxic-ischemic encephalopathy. J Pediatr. 2004; 145(6): 835-7.
84 Eicher DJ., Wagner CL., Katikaneni LP., Hulsey TC., Bass WT., Kaufman DA., et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. Pediatr Neurol. 2005; 32(1): 11-7.
85 Bhat MA. Re: Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006; 91(6): F464.
86 Lin ZL., Yu HM., Lin J., Chen SQ, Liang ZQ, Zhang ZY. Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit. J Perinatol. 2006; 26(3): 180-4.
87 Robertson NJ., Nakakeeto M., Hagmann C., Cowan FM., Acolet D., Iwata O., et al. Therapeutic hypothermia for birth asphyxia in low-resource settings: a pilot randomised controlled trial. Lancet. 2008; 372(9641): 801-3.
88 Li T., Xu F., Cheng X., Guo X., Ji L., Zhang Z., et al. Systemic hypothermia induced within 10 hours after birth improved neurological outcome in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Hosp Pract (Minneap). 2009; 37(1): 147-52.
89 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.
90 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.
91 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.
92 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.
93 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.
94 Geva A., Gray J. A quantitative analysis of optimal treatment capacity for perinatal asphyxia. Med Decis Making. 2012; 32(2): 266-72.
95 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.
96 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.
97 McShane M., Maguire S., McClure G., Halliday H., McC Reid M. Birth asphyxia, encephalopathy and outcome. Ir Med J. 1987; 80(12): 421-2.

Ha transcurrido más de un año desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

98 Gray PH., Tudehope DI., Masel JP., Burns YR., Mohay HA., O'Callaghan MJ., et al. Perinatal hypoxic-ischaemic brain injury: prediction of outcome. Dev Med Child Neurol. 1993; 35(11): 965-73.
99 Yudkin PL., Johnson A., Clover LM., Murphy KW. Clustering of perinatal markers of brain asphyxia and outcome at age five years. Br J Obstet Gynaecol. 1994; 101(9): 774-81.
100 Handley-Derry M., Low JA., Burke SO., Waurick M., Killen H., Derrick EJ. Intrapartum fetal asphyxia and the occurrence of minor deficits in 4 to 8-year-old children. Dev Med Child Neurol. 1997; 39(8): 508-14.
101 Hallioglu O., Topaloglu AK., Zenciroglu A., Duzovali O., Yilgor E., Saribas S. Denver developmental screening test II for early identification of the infants who will develop major neurological defecit as a sequalea of hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatr Int. 2001; 43(4): 400-4.
102 Carli G., Reiger I., Evans N. One-year neurodevelopmental outcome after moderate newborn hypoxic ischaemic encephalopathy. J Paediatr Child Health. 2004; 40(4): 217-20.
103 van Schie PE., Becher JG., Dallmeijer AJ., Barkhof F., Van Weissenbruch MM, Vermeulen RJ. Motor testing at 1 year improves the prediction of motor and mental outcome at 2 years after perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. Dev Med Child Neurol. 2010; 52(1): 54-9.
104 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.
105 Shankaran S., Laptook AR., Tyson JE., Ehrenkranz RA., Bann CA., Das A., et al. Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J Pediatr. 2012; 160(4): 567-72.
106 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.
107 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.
108 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.
109 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.
110 Kaandorp JJ., van Bel F., Veen S., Derks JB., Groenendaal F., Rijken M., et al. Long-term neuroprotective effects of allopurinol after moderate pernatal asphyxia: follow-upo of two randomised controlled trials. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012; 97(3): F162-6.
111 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.
112 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.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

113 Singh D., Kumar P., Narang A. A randomized controlled trial of phenobarbital in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2005; 18(6): 391-5.
114 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.
115 Wu YW, Bauer LA., Ballard RA., Ferriero DM., Glidden DV., Mayock DE., et al. Erytropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: safety and pharmacokinetics. Pediatrics. 2012; 130(4): 683-91.
116 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.
117 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.
118 Wusthoff CJ., Dlugos DJ., Gutierrez-Colina A., Wang A., Cook N., Donnelli M., et al. Electrographic seizures during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J Child Neurol. 2011; 26(6): 724-8.
119 Hoehn T., Hansmann G., Bührer C., Simbruner G., Gunn AJ., Yager J., et al. Therapeutic hypothermia in neonates. Review of current clinical data, ILCOR recommendations and suggestions for implementation in neonatal intensive care units. Resuscitation. 2008; 78(1): 7-12.
120 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.
121 Walsh BH., Murray DM., Boylan GB. The use of conventional EEG for the assesment of hypoxic ischaemic encephalopathy in the newborn: a review. Clin Neurophysiol. 2011; 122(7): 1284-94.
122 Toet MC., Hellström-Westas L., Groenendaal F., Eken P., de Vries LS. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999; 81(1): F19-23.
123 Ter Horst HJ., Sommer C., Bergman KA., Fock JM., van Weerden TW, Bos AF. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates. Pediatr Res. 2004; 55(6): 1026-33.
124 Hellström-Westas L., Rosén I., Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1995; 72(1): F34-8.
125 Al Naqeeb N., Edwards AD., Cowan FM., Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude integrated electroencephalography. Pediatrics. 1999; 103(6 Pt 1): 1263-71.
126 Thornberg E., Ekström-Jodal B. Cerebral function monitoring: a method of predicting outcome in term neonates after severe perinatal asphyxia. Acta Paediatr. 1994; 83(6): 596-601.
127 van Rooij LG., Toet MC., Osredkar D., van Huffelen AC., Groenendaal F., de Vries LS. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005; 90(3): F245-51.
128 Shalak LF., Laptook AR., Velaphi SC., Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. Pediatrics. 2003; 111(2): 351-7.

Guía transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

129 Shany E., Goldstein E., Khvatskin S., Friger MD., Heiman N., Goldstein M., et al. Predictive value of amplitude-integrated electroencephalography pattern and voltage in asphyxiated term infants. Pediatr Neurol. 2006; 35(5): 335-42.
130 Ancora G., Maranella E., Locatelli C., Pierantoni L., Faldella G. Changes in cerebral hemodynamics and amplitude integrated EEG in an asphyxiated newborn during and after cool cap treatment. Brain Dev. 2009; 31(6): 442-4.
131 Ancora G., Maranella E., Grandi S., Sbravati F., Coccolini E., Savini S., et al. Early predictors of short term neurodevelopmental outcome in asphyxiated cooled infants. A combined brain amplitude integrated electroencephalography and near infrared spectroscopy study. Brain Dev. 2013; 35(1): 26-31.
132 Hallberg B., Grossmann K., Bartocci M., Blennow M. The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment. Acta Paediatr. 2010; 99(4): 531-6.
133 Thoresen M., Hellström-Westas L., Liu X., de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. Pediatrics. 2010; 126(1): e131-9.
134 Shankaran S., Pappas A.,A., McDonald SA., Laptook AR., Bara R., Ehrenkranz RA., et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Predictive value of an early amplitude integrated electroencephalogram and neurologic examination. Pediatrics. 2011; 128(1): e112-20.
135 Gucuyener K., Beken S., Ergenekon E., Soysal S., Hirfanoglu I., Turan O., et al. Use of amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) and near infrared spectroscopy findings in neonates with asphyxia during selective head cooling. Brain Dev. 2012; 34(4): 280-6.
136 Murray DM., Ryan CA., Boylan GB., Connolly S. Prediction of seizures in asphyxiated neonates: correlation with continuous video-electroencephalographic monitoring. Pediatrics. 2006; 118(1): 41-6.
137 Takenouchi T., Rubens EO., Yap VL., Ross G., Engel M., Perlman JM. Delayed onset of sleep-wake cycling with favorable outcome in hypothermic-treated neonates with encephalopathy. J Pediatr. 2011; 159(2): 232-7.
138 Sarkar S., Barks JD., Donn SM. Should amplitude-integrated electroencephalography be used to identify infants suitable for hypothermic neuroprotection? J Perinatol. 2008; 28(2): 117-22.
139 Osredkar D., Toet MC., van Rooij LG., van Huffelen AC., Groenendaal F., de Vries LS. Sleep-wake cycling on amplitude-integrated electroencephalography in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics. 2005; 115(2): 327-32.
140 Ancora G., Soffritti S., Lodi R., Tonon C., Grandi S., Locatelli C., et al. A combined a-EEG and MR spectroscopy study in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Brain Dev. 2010; 32(10): 835-42.
141 Leijser LM., Vein AA., Liauw L., Strauss T., Veen S., Wezel-Meijler GV. Prediction of short-term neurological outcome in full-term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy based on combined use of electroencephalogram and neuro-imaging. Neuropediatrics. 2007; 38(5): 219-27.
142 Murray DM., Boylan GB., Ryan CA., Connolly S. Early EEG findings in hypoxic ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. Pediatrics. 2009; 124(3): e459-67.
143 Flisberg A, Kjellmer I., Löfhede J., Lindecrantz K., Thordstein M. Prognostic capacity of automated quantification of suppression time in the EEG of post-asphyctic full-term neonates. Acta Paediatr. 2011; 100(10): 1338-43.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

144 Wertheim D., Mercuri E., Faundez JC., Rutherford M., Acolet D., Dubowitz L. Prognostic value of continuous electroencephalographic recording in full term infants with hypoxic ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child. 1994; 71(2): F97-102.
145 Azzopardi D., Guarino I., Brayshaw C., Cowan F., Price-Williams D., Edwards AD., et al. Prediction of neurological outcome after birth asphyxia from early continuous two-channel electroencephalography. Early Hum Dev. 1999; 55(2): 113-23.
146 Shany E., Benzaqen O., Watemberg N. Comparison of continuous drip of midazolam or lidocaine in the treatment of intractable neonatal seizures. J Child Neurol. 2007; 22(3): 255-9.
147 Mandel R., Martinot A., Delepoulle F., Lamblin MD., Laureau E., Vallee L., et al. Prediction of outcome after hypoxic-ischemic encephalopathy: a prospective clinical and electrophysiologic study. J Pediatr. 2002; 141(1): 45-50.
148 Hathi M., Sherman DL., Inder T., Rothman NS., Natarajan M., Niesen C., et al. Quantitative EEG in babies at risk for hypoxic ischemic encephalopathy after perinatal asphyxia. J Perinatol. 2010; 30(2): 122-6.
149 Nash KB., Bonifacio SL., Glass HC., Sullivan JE., Barkovich AJ., Ferriero DM., et al. Video-EEG monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. Neurology. 2011; 76(6): 556-62.
150 Hamelin S., Delnard N., Cneude F., Debillon T., Vercueil L. Influence of hypothermia on the prognostic value of early EEG in full-term neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. Neurophysiol Clin. 2011; 41(1): 19-27.
151 Lamblin MD., Andréb M. Électroencéphalogramme du nouveau-né à terme. Aspects normaux et encephalopathy hypoxo-ischémique. Neurophysiol Clin. 2011; 41(1): 1-18.
152 Lamblin MD., Racoussot S., Pierrat V., Duquennoy C., Ouahsine T., Lequien P., et al. Encéphalopathie anoxo-ischénique du nouveau-né à terme. Apport de l'électroencephalogramme et de l'échographie transfontanellaire à l'évaluation pronostique. À propos de 29 observations. Neurophysiol Clin. 1996; 26(6): 369-78.
153 Gire C., Nicaise C., Roussel CM., Soula F., Girard G., Somma-Mauvais G., et al. Encéphalopathie hypixo-ischémique du nouveau-né à terme. Apport de l'électroencéphalogramme et de l'IRM ou de la TDM à l'évaluation pronostique. À propos de 26 observations. Neurophysiol Clin. 2000; 30(2): 97-107.
154 Selton D., Andre M. Prognosis of Hipoxic-Ischaemic encephalopathy in full term newborns. Value of neonatal electroencephalography. Neuropediatrics. 1997; 28(5): 276-80.
155 Biagioni E., Mercuri E., Rutherford M., Cowan F., Azzopardi D., Frisone MF., et al. Combined use of electroencephalogram and magnetic resonance imaging in full-term neonates with acute encephalopathy. Pediatrics. 2001; 107(3): 461-8.
156 Baumgart S., Graziani LJ. Predicting the future for term infants experiencing an acute neonatal encephalopathy: electroencephalogram, magnetic resonance imaging, or crystal ball? Pediatrics. 2001; 107(3): 588-9.
157 Toet MC., Lemmers PM., van Schelven LJ., van Bel F. Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome. Pediatrics. 2006; 117(2): 333-9.
158 Rafay MF., Cortez MA., de Veber GA., Tan-Dy C.,C., Al-Futaisi A., Yoon W, et al. Predictive value of clinical and EEG features in the diagnosis of stroke and hypoxic ischemic encephalopathy in neonates with seizures. Stroke. 2009; 40(7): 2402-7.
159 van Rooij LG., de Vries LS., Handryastuti S., Hawani D., Groenendaal F., van Huffelen AC., et al. Neurodevelopmental outcome in term infants with status epilepticus detected with amplitude-integrated electroencephalography. Pediatrics. 2007; 120(2): e354-6.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

160 Mariani E., Scelsa B., Pogliani L., Introvini P., Lista G. Prognostic value of electroencephalograms in asphyxiated newborns treated with hypothermia. Pediatr Neurol. 2008; 39(5): 317-24.
161 Doyle OM., Temko A., Murray DM., Lightbody G., Marnane W, Boylan GB. Predicting the neurodevelopmental outcome in newborns with hypoxic-ischaemic injury. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2010: 1370-3.
162 Massaro AN., Tsuchida T., Kadom N., El-Dib M., Glass P., Baumgart S. aEEG Evolution during therapeutic hypothermia and prediction of NICU outcome in encephalopathic neonates. Neonatology. 2012; 102(3): 197-202.
163 Vasilijevic B., Maglajic-Djukic S., Gojnić M. Prognostic value of amplitude-integrated electroencephalography in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. Vojnosanit Pregl. 2012; 69(6): 492-9.
164 Coats JS., Freeberg A., Pajela EG., Obenaus A., Ashwal S. Meta-analysis of apparent diffusion coefficients in the newborn brain. Pediatr Neurol. 2009; 41(4): 263-74.
165 Thayyil S., Chandrasekaran M., Taylor A., Bainbridge A., Cady EB., Chong WK., et al. Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a meta-analysis. Pediatrics. 2010; 125(2): e382-95.
166 Wilkinson D. MRI and withdrawal of life support from newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics. 2010; 126(2): e451-8.
167 Kuenzle C., Baenziger O., Martin E., Thun-Hohenstein L., Steinlin M., Good M., et al. Prognostic value of early MR imaging in term infants with severe perinatal asphyxia. Neuropediatrics. 1994; 25(4): 191-200.
168 Rutherford M., Pennock J., Schwieso J., Cowan F., Dubowitz L. Hypoxic-ischaemic encephalopathy: early and late magnetic resonance imaging findings in relation to outcome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1996; 75(3): F145-51.
169 Rutherford M., Pennock JM., Counsell SJ., Mercuri E., Cowan F., Dubowitz L., et al. Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics. 1998; 102(2 Pt 1): 323-8.
170 Mercuri E., Ricci D., Cowan FM., Lessing D., Frisone MF., Haataja L., et al. Head growth in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: correlation with neonatal magnetic resonance imaging. Pediatrics. 2000; 106(2 Pt 1): 235-43.
171 Gire C., Nicaise C., Roussel M., Soula F., Girard N., Somma-Mauvais H., et al. Hypoxic-ischemic encephalopathy in the full-term newborn. Contribution of electroencephalography and MRI or computed tomography to its prognostic evaluation. Apropos of 26 cases. Neurophysiol Clin. 2000; 30(2): 97-107.
172 Robertson NJ., Lewis RH., Cowan FM., Allsop JM., Counsell SJ., Edwards AD., et al. Early increases in brain myo-inositol measured by proton magnetic resonance spectroscopy in term infants with neonatal encephalopathy. Pediatr Res. 2001; 50(6): 692-700.
173 Barnett A., Mercuri E., Rutherford M., Haataja L., Frisone MF., Henderson S., et al. Neurological and perceptual-motor outcome at 5-6 years of age in children with neonatal encephalopathy: relationship with neonatal brain MRI. Neuropediatrics. 2002; 33(5): 242-8.
174 Khong PL., Tse C., Wong IY., Lam BC., Cheung PT., Goh WH., et al. Diffusion-weighted imaging and proton magnetic resonance spectroscopy in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: association with neuromotor outcome at 18 months of age. J Child Neurol. 2004; 19(11): 872-81.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

175 Belet N., Belet U., Incesu L., Uysal S., Ozinal S., Keskin T., et al. Hypoxic-ischemic encephalopathy: correlation of serial MRI and outcome. Pediatr Neurol. 2004; 31(4): 267-74.
176 Boichot C., Walker PM., Durand C., Grimaldi M., Chapuis S., Gouyon JB., et al. Term neonate prognoses after perinatal asphyxia: contributions of MR imaging, MR spectroscopy, relaxation times, and apparent diffusion coefficients. Radiology. 2006; 239(3): 839-48.
177 Jyoti R., O'Neil R., Hurrion E. Predicting outcome in term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy using simplified MR criteria. Pediatr Radiol. 2006; 36(1): 38-42.
178 van Schie PE., Becher JG., Dallmeijer AJ., Barkhof F., Weissenbruch MM., Vermeulen RJ. Motor outcome at the age of one after perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Neuropediatrics. 2007; 38(2): 71-7.
179 El-Ayouty M., Abdel-Hady H., El-Mogy S., Zaghlol H., El-Beltagy M., Aly H. Relationship between electroencephalography and magnetic resonance imaging findings after hypoxic-ischemic encephalopathy at term. Am J Perinatol. 2007; 24(8): 467-73.
180 Vermeulen RJ., van Schie PE., Hendrikx L., Barkhof F., van Weissenbruch M., Knol DL., et al. Diffusion-weighted and conventional MR imaging in neonatal hypoxic ischemia: two-year follow-up study. Radiology. 2008; 249(2): 631-9.
181 Meyer-Witte S., Brissaud O., Brun M., Lamireau D., Bordessoules M., Chateil JF. Prognostic value of MR in term neonates with neonatal hypoxic-ischemic encephalopath: MRI score and spectroscopy. About 26 cases. Arch Pediatr. 2008; 15(1): 9-23.
182 Twomey E., Twomey A., Ryan S., Murphy J., Donoghue VB. MR imaging of term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy as a predictor of neurodevelopmental outcome and late MRI appearances. Pediatr Radiol. 2010; 40(9): 1526-35.
183 Rutherford M., Ramenghi LA., Edwards AD., Brocklehurst P., Halliday H., Levene M., et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2010; 9(1): 39-45.
184 Alderliesten T., de Vries LS., Benders MJ., Koopman C., Groenendaal F. MR imaging and outcome of term neonates with perinatal asphyxia: value of diffusion-weighted MR imaging and H MR spectroscopy. Radiology. 2011; 261(1): 235-42.
185 Polat M, Simşek A., Tansuğ N., Sezer RG., Ozkol M., Başpınar P. Prediction of neurodevelopmental outcome in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. Eur J Paediatr Neurol. 2013; 17(3): 288-93.
186 Shankaran S., Barnes PD., Hintz SR., Laptook AR., Zaterka-Baxter KM., McDonald SA., et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012; 97(6): F398-404.
187 Tusor N., Wusthoff C., Smee N., Merchant N., Arichi T., Allsop JM., et al. Prediction of neurodevelopmental outcome after hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia by diffusion tensor imaging analyzed using tract-based spatial statistics. Pediatr Res. 2012; 72(1): 63-9.
188 Roelants-van Rijn AM., Nikkels PG., Groenendaal F., van Der Grond J., Barth PG., Snoeck I., et al. Neonatal diffusion-weighted MR imaging: relation with histopathology or follow-up MR examination. Neuropediatrics. 2001; 32(6): 286-94.
189 Kadri M., Shu S., Holshouser B., Deming D., Hopper A., Peverini R., et al. Proton magnetic resonance spectroscopy improves outcome prediction in perinatal CNS insults. J Perinatol. 2003; 23(3): 181-5.

Plan nacional para el SNS del MSC. Guía de práctica clínica y su vigencia no considerada.
Plan nacional para el SNS del MSC. Guía de práctica clínica y su vigencia no considerada. Vigencia de esta Guía de práctica clínica: 5 años desde la publicación de esta Guía

190 Ricci D., Guzzetta A., Cowan F., Haataja L., Rutherford M., Dubowitz L., et al. Sequential neurological examinations in infants with neonatal encephalopathy and low apgar scores: relationship with brain MRI. Neuropediatrics. 2006; 37(3): 148-53.
191 Martinez-Biarge M., Bregant T., Wusthoff CJ., Chew AT., Diez-Sebastian J., Rutherford MA., et al. White matter and cortical injury in hypoxic-ischemic encephalopathy: antecedent factors and 2-year outcome. J Pediatr. 2012; 161(5): 799-807.
192 Cheong JL., Coleman L., Hunt RW, Lee KJ., Doyle LW, Inder TE., et al; Infant Cooling Evaluation Collaboration. Prognostic utility of magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: substudy of a randomized trial. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012; 166(7): 634-40.
193 Bednarek N., Mathur A., Inder T., Wilkinson J., Neil J., Shimony J. Impact of therapeutic hypothermia on MRI diffusion changes in neonatal encephalopathy. Neurology. 2012; 78(18): 1420-7.
194 Nagdyman N., Kömen W, Ko HK., Müller C., Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. Pediatr Res. 2001; 49(4): 502-6.
195 Dayioğlu O., Atlihan F., Can D., Bak M., Genel F. Value of neuron-specific enolase levels in cerebrospinal fluid in evaluating the prognosis of asphyxiated neonates. J Trop Pediatr. 2002; 48(1): 60-1.
196 Florio P., Luisi S., Bruschettini M., Grutzfeld D., Dobrzanska A., Bruschettini P., et al. Cerebroespinal fluid Activin A meassurement in asphyxiated full-term newborns predicts hypoxic-ischemic encephalopathy. Clin Chem. 2004; 50(12): 2386-9.
197 Florio P., Luisi S., Moataza B., Torricelli M., Imam I., Hala M., et al. High urinary concentrations of activin A in asphyxiated full-term newborns with moderate or severe hypoxic-Ischemic encephalopathy. Clin Chem. 2007; 53(3): 520-2.
198 Florio P., Frigiola A., Battista R., Abdalla Ael H., Gazzolo D., Galleri L., et al. Activin A in asphyxiated full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Front Biosci (Elite ED). 2010; 2: 36-42.
199 Martins RO., Rotta NT., Portela LV., Souza DO. S100 Protein related neonatal hypoxia. Arq Neuropsiquiatr. 2006; 64(1): 24-9.
200 Gazzolo D., Marinoni E., Di Iorio R., Bruschettini M., Kornacka M., Lituania M., et al. Urinary S100B Protein measurements: a tool for the early identification of hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated full-term infants. Crit Care Med. 2004; 32(1): 131-6.
201 Bashir M., Frigiola A., Iskander I., Said HM., Aboulgar H., Frulio R., et al. Urinary S100A1B y S100BB to predict hypoxic-ischemic encephalopathy at term. Front Biosci. 2009; 1: 560-7.
202 Liu L., Zheng CX., Peng SF., Zhou HY., Su ZY., He L., et al. Evaluation of urinary S100B protein level and lactate/creatine ratio for early diagnosis and prediction of neonatal encephalopathy. Neonatology. 2010; 97(1): 41-4.
203 Massaro AN., Chang T., Kadom N., Tsuchida T., Scafidi J., Glass P., et al. Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy treated with hypothermia. J Pediatr. 2012; 161(3): 434-40.
204 Ennen CS., Huisman TA., Savage WJ., Northington FJ., Jennings JM., Everett AD., et al. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker for neonatal HIE treated with whole-body cooling. Am J Obstet Gynecol. 2011; 205(3): 251.e1-7.
205 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.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

206 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.
207 Ezgü FS., Atalay Y., Gücüyener K., Tunç S., Koç E., Ergenekon E., et al. Neuron-specific enolase levels and neuroimaging in asphyxiated term newborns. J Child Neurol. 2002; 17(11): 824-9.
208 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.
209 Sun J., Li J., Cheng G., Sha B., Zhou W. Effects of hypothermia on NSE ans S100 protein levels in CSF in neonates following hypoxic/ischemic brain damage. Acta Paediatr. 2012; 101(8): e316-20.
210 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.
211 Verdú-Pérez A., Falero MP., Arroyos A., Estévez F., Félix V., López Y., et al. Enolasa específica neuronal sanguínea en neonatos con asfixia perinatal. Rev Neurol. 2001; 32(8): 714-7.
212 Çeltik C., Acunaş B., Oner N., Pala O. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic-ischemic encephalopathy. Brain Dev. 2004; 26(6): 398-402.
213 Roka A., Kelen D., Halasz J., Beko G., Azzopardi D., Szabo M. Serum S100B and neuron-specific enolase levels in normothermic and hypothermic infants after perinatal asphyxia. Acta Paediatr. 2012; 101(3): 319-23.
214 Nagdyman N., Grimmer I., Scholz T., Muller C., Obladen M. Predictive value of brain-specific proteins in serum for neurodevelopmental outcome after birth asphyxia. Pediatr Res. 2003; 54(2): 270-5.
215 Thorngren-Jerneck K., Herbst A., Amer-WÅhlin I., Marsal K., Alling C. S100 Protein in serum as a prognostic marker for cerebral injury in term newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy. Pediatr Res. 2004; 55(3): 406-12.
216 Murabayasi M., Minato M., Okuhata Y., Makimoto M., Hosono S., Masaoka N., et al. Kinetics of serum S100B in newborns with intracranial lesions. Pediatr Int. 2008; 50(1): 17-22.
217 Gazzolo D., Marinoni E., Di Iorio R., Bruschettini M., Kornacka M., Lituania 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.
218 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.
219 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.
220 Florio P., Perrone S., Luisi S., Vezzosi P., Longini M, Marzocchi B., et al. Increased plasma concentrations of activin a predict intraventricular hemorrhage in preterm newborns. Clin Chem. 2006; 52(8): 1516-21.
221 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.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

222 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.
223 Vasiljević B., Maglajlic-Djukic S., Gojnic M, Stankovic S., Ignjatovic S., Lutovac D. New insights into the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. Pediatr Int. 2011; 53(4): 454-62.
224 Gazzolo D., Frigiola A., Bashir M., Iskander I., Mufeed H., Aboulgar H., et al. Diagnostic accuracy of S100B urinary testing at birth in full-term asphyxiated newborns to predict neonatal death. PloS One. 2009; 4(2):e4298.
225 Liu L., Zhou HY., Feng ZW, He L., Su ZY. Urinary S100B protein and lactate/creatinine ratio measurements: a tool for the early identification of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2005; 43(8): 564-7.
226 Beharier O., Kahn J., Shusterman E., Sheiner E. S100B-a potential biomarker for early detection of neonatal brain damage following asphyxia. J Mater-Fetal Neonatal Med. 2012; 25(9): 1523-8.
227 Qian J., Zhou D., Wang YW. Umbilical artery blood S100beta protein: a tool for the early identification of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Eur J Pediatr. 2009; 168(1): 71-7.
228 Garcia-Alix A., Quero J. Brain-specific proteins as predictors of outcome in asphyxiated term infants. Acta Paediatr. 2001; 90(10): 1103-5.
229 Yang JC., Zhu XL., Li HZ. Relationship between brainstem auditory evoked potential and serum neuron-specific enolase in neonates with asphyxia. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2008; 10(6): 697-700.
230 Dai HQ, Luo YH. Changes of electroencephalographic background patterns and serum neuron specific enolase levels in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2009; 11(3): 173-6.
231 Mukhtarova SN. Значение определения нейроспецифической энолазы в оценке тяжести гипоксически-ишемической травмы новорожденного мозга. Georgian Med News. 2010; 181: 49-54.
232 Bracci R., Perrone S., Buonocore G. The timing of neonatal brain damage. Biol Neonate. 2006; 90(3): 145-55.
233 Castro-Gago M., Rodríguez-Núñez A., Novo-Rodríguez MI., Eirís-Puñal J. Parámetros bioquímicos predictivos del daño neuronal en la infancia. Rev Neurol. 2001; 16-30; 32(12): 1141-50.
234 Dennery PA. Predicting neonatal brain injury: are we there yet? Arch Pediatr Adolesc Med. 2003; 157(12): 1151-2.
235 Florio P., Abella R., Marinoni E., Di Iorio R., Li Volti G., Galvano F., et al. Biochemical markers of perinatal brain damage. Front Biosci (Schol Ed). 2010; 2: 47-72.
236 Moresco L., Bellissima V., Colivicchi M., Crivelli S., Guerriero F., Ricotti A., et al. Importanza determinazione dell'enolasi neurospecific in stima della gravità del danno ipossico-ischemico cerebrale neonatale. Minerva Pediatr. 2010; 62(3 Suppl 1): 141-3.
237 Perrone S., Bracci R., Buonocore G. New biomarkers of fetal-neonatal hypoxic stress. Acta Paediatr Suppl. 2002; 91(438): 135-8.
238 Takashima S., Becker LE., Nishimura M., Tanaka J. Developmental changes of glial fibrillary acidic protein and myelin basic protein in perinatal leukomalacia: relationship to a predisposing factor. Brain Dev. 1984; 6(5): 444-50.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

239 Hussein MH., Daoud GA., Kakita H., Kato S., Goto T., Kamei M., et al. High cerebrospinal fluid antioxidants and interleukin 8 are protective of hypoxic brain damage in newborns. Free Radic Res. 2010; 44(4): 422-9.
240 Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Dev Med Child Neurol. 2000; 42(12): 816-24.
241 Palisano RJ., Cameron D., Rosenbaum PL., Walter SD., Russell D. Stability of the Gross Motor Function Classification System. Dev Med Child Neurol. 2006; 48(6): 424-8.
242 Palisano R., Rosenbaum P., Walter S., Russell D., Wood E., Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 1997; 39(4): 214-23.
243 Himmelmann K., Beckung E., Hagberg G., Uvebrant P. Gross and fine motor function and accompanying impairments in cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2006; 48(6): 417-23.
244 Fauconnier J., Dickinson HO., Beckung E., Marcelli M., McManus V., Michelsen SI et al. Participation in life situations of 8-12 year old children with cerebral palsy: cross sectional European study. BMJ. 2009; 338: b1458.
245 Vargus-Adams J. Health-related quality of life in childhood cerebral palsy. Arch Phys Med Rehabil. 2005; 86(5): 940-5.
246 Himmelmann K., Hagberg G., Viklund LM., Eek MN., Uvebrant P. Dyskinetic cerebral palsy: a population-based study of children born between 1991 and 1998. Dev Med Child Neurol. 2007; 49(4): 246-51.
247 Gordon GS., Simkiss DE. A systematic review of the evidence for hip surveillance in children with cerebral palsy. J Bone Joint Surg Br. 2006; 88(11): 1492-6.
248 Martinez-Biarge M., Diez-Sebastian J., Wusthoff CJ., Lawrence S., Aloysius A., Rutherford MA., et al. Feeding and communication impairments in infants with central grey matter lesions following perinatal hypoxic-ischaemic injury. Eur J Paediatr Neurol. 2012; 16(6): 688-96.
249 Sullivan PB., Lambert B., Rose M., Ford-Adams M., Johnson A., Griffiths P. Prevalence and severity of feeding and nutritional problems in children with neurological impairment: Oxford feeding study. Dev Med Child Neurol. 2000; 42(10): 674-80.
250 Parkes J., Hill N., Platt MJ., Donnelly C. Oromotor dysfunction and communication impairments in children with cerebral palsy: a register study. Dev Med Child Neurol. 2010; 52(12): 1113-9.
251 Marchand V., Canadian Paediatric Society, Nutrition and Gastroenterology Committee. Nutrition in neurologically impaired children. Paediatr Child Health. 2009; 14(6): 395-401.
252 Craig GM., Scambler G., Spitz L. Why parents of children with neurodevelopmental disabilities requiring gastrostomy feeding need more support. Dev Med Child Neurol. 2003, 45(3): 183-8.
253 Sullivan PB., Juszczak E., Bachlet AM., Thomas AG., Lambert B., Vernon-Roberts A., et al. Impact of gastrostomy tube feeding on the quality of life of carers of children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2004; 46(12): 796-800.
254 Petersen MC., Kedia S., Davis P., Newman L., Temple C. Eating and feeding are not the same: caregivers' perceptions of gastrostomy feeding for children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2006; 48(9): 713-7.
255 Guerriere DN., McKeever P., Llewellyn-Thomas H., Berall G. Mothers' decisions about gastrostomy tube insertion in children: factors contributing to uncertainty. Dev Med Child Neurol. 2003; 45(7): 470-6.

Hay consenso en que a los 5 años tiende a estabilizarse la clasificación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

256 Fung EB., Samson-Fang L., Stallings VA., Conaway M., Liptak G., Henderson RC., et al. Feeding dysfunction is associated with poor growth and health status in children with cerebral palsy. J Am Diet Assoc. 2002; 102(3): 361-73.
257 Gisel E. Interventions and outcomes for children with dysphagia. Dev Disabil Res Rev. 2008; 14(2): 165-73.
258 Craig GM., Carr LJ., Cass H., Hastings RP., Lawson M., Reilly S., et al. Medical, surgical, and health outcomes of gastrostomy feeding. Dev Med Child Neurol. 2006; 48(5): 353-60.
259 Pennington L., Goldbart J., Marshall J. Direct speech and language therapy for children with cerebral palsy: findings from a systematic review. Dev Med Child Neurol. 2005, 47(1): 57–63.
260 Mercuri E., Anker S., Guzzetta A., Barnett AL., Haataja L., Rutherford M., et al. Visual function at school age in children with neonatal encephalopathy and low Apgar scores. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004; 89(3): F258-62.
261 Mercuri E., Atkinson J., Braddick O., Anker S., Cowan F., Rutherford M., et al. Basal ganglia damage and impaired visual function in the newborn infant. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1997; 77(2): F111-4.
262 Pisani F., Orsini M., Braibanti S., Copioli C., Sisti L., Turco EC. Development of epilepsy in newborns with moderate HIE and neonatal seizures. Brain Dev. 2009; 31(1): 64-8.
263 Glass HC., Hong KJ., Rogers EE., Jeremy RJ., Bonifacio SL., Sullivan JE., et al. Risk factors for epilepsy in children with neonatal encephalopathy. Pediatr Res. 2011; 70(5): 535-40.
264 Gonzalez FF.,F., Miller SP. Does perinatal asphyxia impair cognitive function without cerebral palsy? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006; 91(6): F454-9.
265 Miller S., Newton N., Ferreiro D., Partridge J., Glidden D., Banwell A. MRS predictors of 30-month outcome following perinatal depression: role of socio-economic factors. Pediatr Res. 2002; 52(1): 71-7.
266 Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development. 3rd ed. San Antonio, TX., USA: Psychological Corporation, 2006. Journal of Psychoeducational AssessmentJune. 2007; 25: 180-90.
267 Badawi N., Dixon G., Felix JF.,F., Keogh JM., Petterson B., Stanley FJ., et al. Autism following a history of newborn encephalopathy: more than a coincidence? Dev Med Child Neurol. 2006; 48(2): 85-9.
268 Sarkar S., Bhagat I., Dechert R., Barks JD. Predicting death despite therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010; 95(6): F423-8.
269 Reid SM., Carlin JB., Reddihough DS. Survival of individuals with cerebral palsy born in Victoria, Australia, between 1970 and 2004. Dev Med Child Neurol. 2012; 54(4): 353-60.
270 American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Hospital discharge of the high-risk neonate. Pediatrics. 2008; 122(5): 1119-26.
271 Young P., Hamilton R., Hodgett S., Moss M., Rigby C., Jones P., et al. Reducing risk by improving standards of intrapartum fetal care. J R Soc Med. 2001; 94(5): 226-31.
272. Henderson S., Skelton H., Rosenbaum P. Assistive devices for children with functional impairments: impact on child and caregiver function. Dev Med Child Neurol. 2008, 50(2): 89-98.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Red Española de Agencias de
Evaluación
de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

guiasalud.es
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica
del Sistema Nacional de Salud

Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut