



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 030-DETS-IETSI-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE HIPOTERMIA TERAPÉUTICA DE
CUERPO COMPLETO CON MANTAS TÉRMICAS EN RECIEN
NACIDOS DE 35 SEMANAS O MÁS CON ASFIXIA PERINATAL Y
ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA MODERADA O SEVERA**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Noviembre, 2021



EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI- EsSalud.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
4. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Armando Martín Pezo Pezo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
6. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Revisor, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.

REVISOR CLÍNICO

- Carmen Luisa Fernández Sierra - Médica neonatóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.
- Claudia Jenny Romero Chauca - Médica neonatóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Las revisoras clínicas y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los dispositivos médicos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de hipotermia terapéutica de cuerpo completo con mantas térmicas en recién nacidos de 35 semanas o más con asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 030-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AHA	Del inglés, <i>American Heart Association</i>
AP	Asfixia perinatal
CPS	Del inglés, <i>Canadian Paediatric Society</i>
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EEG _a	Electroencefalograma de amplitud integrada
EHI	Encefalopatía hipóxico-isquémica
ETS	Evaluaciones de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de práctica clínica
GRADE	Grupo de Trabajo de Clasificación de Recomendaciones, Valoración, Desarrollo y Evaluación
HNERM	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
HT	Hipotermia terapéutica
HTCC	Hipotermia terapéutica de cuerpo completo
HTSC	Hipotermia terapéutica selectiva de cabeza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Salud e Investigación
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
LILACS	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud.
MA	Meta-análisis
MSP	Ministerio de Salud Pública del Ecuador
MSSSI	Ministerio de Sanidad, Servicio Social e Igualdad (España)
NICE	Del inglés, <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
RS	Revisión sistemática
RR	Riesgo relativo
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	8
A. ANTECEDENTES	8
B. GENERALIDADES.....	9
1. FASES DE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA.....	10
2. MECANISMOS DE INDUCCIÓN DE HIPOTERMIA TERAPÉUTICA.....	11
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: HIPOTERMIA TERAPÉUTICA DE CUERPO COMPLETO CON MANTAS TÉRMICAS.....	12
1. MECANISMO DE ACCIÓN.....	12
2. CLASIFICACIÓN DE RIESGO E INDICACIONES DE USO	12
3. REPORTES DE SEGURIDAD	14
III. METODOLOGÍA	15
A. ESTRATÉGIA DE BÚSQUEDA.....	15
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	15
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	15
IV. RESULTADOS	17
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	18
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	22
i. Guías de práctica clínica.....	22
ii. Ensayos clínicos aleatorizados	30
V. DISCUSIÓN	39
VI. CONCLUSIONES	42
VII. RECOMENDACIONES	43
VIII. BIBLIOGRAFIA	44
IX. ANEXO	50
Anexo N° 1. Condiciones de uso	50
X. MATERIAL SUPLEMENTARIO	51

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La encefalopatía neonatal es un estado de alteración de la función neurológica del recién nacido. Esta patología se asocia a convulsiones y dificultad para iniciar o mantener la respiración; acarreado una alta morbilidad y mortalidad neonatal. La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), producida por un cuadro de asfixia perinatal (AP), es uno de los principales subtipos de encefalopatía neonatal. En el Perú, un informe de la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud reportó que la AP fue la tercera causa de muerte neonatal entre los años 2011 y 2012. Además, reportes del servicio de neonatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) del periodo 2015 - 2016 estimaron la incidencia de EHI en 2.5 casos por cada 1000 nacidos vivos.
- Diversos estudios han reportado que la neuroprotección mediante la hipotermia terapéutica (HT) disminuye la morbilidad y mortalidad en neonatos con EHI moderada o severa. Para la inducción de HT se utilizan, principalmente, dos tecnologías: 1) la HT de cuerpo completo (HTCC) y 2) la HT selectiva de cabeza (HTSC). Las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de EsSalud brindan terapia de soporte a los recién nacidos con EHI consistente en monitoreo de signos vitales y atención oportuna frente a disfunciones orgánicas, además de reducción de la temperatura mediante el apagado de calefactor en la incubadora, pero no cuentan con equipos específicos que aseguren que el neonato alcance temperaturas de enfriamiento óptimas.
- Por ello, los especialistas en neonatología del HNERM solicitan la incorporación de la tecnología de HTCC con mantas térmicas con la finalidad de disminuir la mortalidad y discapacidad severa de los neonatos con EHI moderada o severa. En este sentido, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de la hipotermia terapéutica de cuerpo completo con mantas térmicas en recién nacidos de 35 semanas o más con asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa.
- Luego de realizar una búsqueda sistemática de evidencia se identificaron seis guías de práctica clínica (GPC) American Heart Association (AHA), 2020; Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP), 2019; Canadian Paediatric Society (CPS), 2018; Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), 2017; Ministerio de Sanidad, Servicio Social e Igualdad de España (MSSSI), 2015; y Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (MinSalud), 2013) y siete publicaciones de cuatro ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (HELIX: Thayyil et al., 2021; TOBY: Azzopardi et al., 2014, 2009; NICHD: Shankaran et al., 2012, 2008, 2005; y neo.nEURO.network: Simbruner et al., 2010).
- Las seis GPC consideran a la HT como el estándar de cuidado para reducir la mortalidad y discapacidad severa en recién nacidos con EHI moderada a severa.

Dos GPC (CPS, 2018 y MSP, 2019) recomiendan el uso de HTCC debido a su mayor facilidad para el uso concomitante de equipo de electroencefalografía (EEG). La CPS limita su recomendación a centros que no cuenten previamente con equipos de HT puesto que afirman que la HTCC y la HTSC presentan eficacia similar. En ninguna de las dos guías se recomienda un sistema de conducción del fluido refrigerante en específico (mantas o colchones). Todas las GPC coinciden en el uso de la HT en recién nacidos con EHI de 36 semanas o más de edad gestacional; pero, en infantes de menor edad gestacional (35 semanas o menos), las opiniones son disímiles. La AHA menciona que por debajo de 36 semanas de vida gestacional el impacto terapéutico no es claro. La CPS lo recomienda en neonatos de 35 a 36 semanas, pero solo bajo condiciones específicas. La MSSSI, la MSP y el IMSS recomiendan el uso de HT en infantes con EHI de 35 semanas o más, pero la evidencia en la que se basan es pobre. Por tanto, podemos concluir que, en recién nacidos de 36 semanas o más de edad gestacional con EHI moderada o severa, la HT es el tratamiento recomendado, siendo la HTCC el método de inducción recomendado en centros que no cuenten previamente con equipo de hipotermia. En recién nacidos menores de 36 semanas, las GPC no tienen un consenso sobre el beneficio de la HT por lo que no se puede concluir la idoneidad de su uso.

- Los cuatro ECA incluidos: HELIX (n=408), TOBY (n=325), NICHD (n=208) y neo.nEURO.network (n=125), evalúan la eficacia y seguridad de la HTCC con mantas en recién nacidos de 36 semanas o más de edad gestacional con EHI moderada o severa comparados con aquellos que reciben terapia de soporte estándar (control de signos vitales y tratamiento ante disfunciones orgánicas). Con respecto a los desenlaces en los primeros 2 años de vida, tres ECA (TOBY, neo.nEURO.network y HELIX) encontraron reducción en el riesgo de presentar parálisis cerebral entre los 18 y 22 meses de vida en el grupo tratado con HTCC, comparado con el grupo control. Por otro lado, solo el estudio TOBY encontró reducción en el riesgo de presentar déficit severo en el desarrollo mental y psicomotor (según escala de Bayley II). Ninguno de los ECA evaluados encontró reducción en el riesgo de muerte, ni de desarrollar déficit visual severo a los 18-22 meses de vida. Por el contrario, el estudio HELIX encontró un aumento del 35 % en el riesgo de muerte antes de los 18 meses de vida y un aumento del 50 % del riesgo de muerte antes del alta en aquellos neonatos que recibieron HTCC, comparado con aquellos que solo recibieron la terapia de soporte. Finalmente, el estudio NICHD encontró una reducción del 34 % en el riesgo de muerte en los pacientes intervenidos con HTCC, comparado con aquellos que recibieron solo la terapia de soporte.
- Aunque todos los ECA coinciden en la mayoría de los desenlaces de eficacia, el estudio HELIX mostró mayor mortalidad que el resto de los ECA (TOBY, NICHD y neo.nEURO.network). Esto podría estar relacionado al lugar donde se realizaron los ECA; dado que el estudio HELIX fue desarrollado en países de

ingresos medios y bajos (India, Sri Lanka y Bangladesh) mientras que el resto de ECA fueron realizados en países de altos ingresos (NICHD: EE.UU, TOBY: Reino Unido, neo.nEURO.network: varios países de Europa (Austria, Alemania, Dinamarca, Bélgica, Francia, Italia, Sudáfrica y Singapur). Esto se ve reflejado en variables como el peso de los recién nacidos (en promedio 500 g menor en los recién nacidos del estudio HELIX en comparación al promedio de los otros tres ECA), mayor porcentaje de recién nacidos con episodios convulsivos antes del enrolamiento (74 % en el estudio HELIX, mientras que en el resto de ECA ocurrió en alrededor del 50 %). Esto sugiere que factores del entorno podrían modificar la efectividad de la intervención.

- Con respecto a los eventos adversos, el estudio HELIX encontró un aumento en el riesgo de desarrollar sangrado gástrico ($p < 0.001$), hipotensión persistente ($p = 0.007$), tiempo de coagulación prolongada ($p = 0.003$), arritmia cardíaca ($p = 0.03$), trombocitopenia severa ($p = 0.005$), y acidosis metabólica persistente ($p = 0.003$). Nuevamente, estos resultados difieren con lo observado en los otros tres ECA, donde no hubo un aumento significativo en la ocurrencia de eventos adversos en el grupo intervenido. Esto refuerza la teoría que factores del entorno estarían afectando los resultados obtenidos por la intervención.
- En conclusión, dada la alta carga de morbilidad y mortalidad que acarrea la EHI moderada o severa y la falta de equipos para el tratamiento específico en los servicios de neonatología de EsSalud, la implementación de equipos de HTCC con mantas térmicas pueden ayudar a reducir, principalmente, la morbilidad en recién nacidos con EHI moderada o severa si se aplica siguiendo los protocolos establecidos por los principales ECA. Tanto los ECA como las GPC apoyan el uso de HTCC en casos de EHI moderada o severa pero su beneficio solo es claro en el grupo de neonatos de 36 semanas o más de edad gestacional. No encontramos evidencia suficiente que sustente su uso en recién nacidos de menor edad gestacional. Además, los resultados obtenidos con la HTCC pueden verse afectados por variables del entorno (peso al nacer, ocurrencia de convulsiones previa al enrolamiento); por lo que estos deben ser tomados en cuenta para definir si un paciente puede beneficiarse de la HTCC.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de equipos de HTCC con mantas térmicas en recién nacidos de 36 semanas o más de edad gestacional, con AP y EHI moderada o severa, según lo establecido en el Anexo N°1. Debido a la falta de evidencia, no se aprueba su uso en recién nacidos con menos de 36 semanas de edad gestacional. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente documento de evaluación de tecnología sanitaria (ETS) expone la evaluación de la eficacia y seguridad del equipo de hipotermia terapéutica de cuerpo completo (HTCC) con mantas térmicas en comparación al tratamiento de soporte estándar en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en recién nacidos de 35 semanas o más con asfixia perinatal (AP) y encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) moderada o severa sin malformaciones congénitas mayores, cromosomopatías incompatibles con la vida, retardo en crecimiento intrauterino severo (<1,8 kg), patologías quirúrgicas severas, o con criterios de severidad (bradicardia mantenida, midriasis paralítica, ausencia de reflejo corneal).

Mediante Nota N° 2559-GRPR-ESSALUD-2020, el servicio de neonatología del HNERM, a través de la Gerencia de la Red Prestacional Rebagliati, solicitan al IETSI la inclusión en los Petitorios de Equipamiento Biomédico del “equipo de hipotermia neonatal” y el “equipo de electroencefalograma de amplitud integrada (EEG_a) o monitor de actividad cerebral” dado que estas tecnologías son utilizadas en el tratamiento de recién nacidos con EHI, principalmente en casos moderados o severos. Además, en la actualidad, los médicos neonatólogos solicitantes refieren que la UCIN del HNERM no cuenta con equipos para brindar tratamiento específico para esta patología.

Frente a ello, y con la finalidad de responder a la solicitud de la Red Prestacional Rebagliati, la subdirección de evaluación de dispositivos médicos y biomédicos del IETSI ha dispuesto la realización de un dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad del equipo de HTCC con mantas térmicas en comparación al tratamiento de soporte estándar en la UCIN en recién nacidos de 35 semanas o más con AP y EHI moderada o severa sin malformaciones congénitas mayores, cromosomopatías incompatibles con la vida, retardo en crecimiento intrauterino severo (<1,8 kg), patologías quirúrgicas severas, o con criterios de severidad.

Luego de revisar el expediente y con la finalidad de formular la pregunta PICO que guió la realización de este documento, se llevaron a cabo dos reuniones el 29 de marzo y el 21 de abril del 2021 entre parte del equipo técnico del IETSI y las especialistas solicitantes de la evaluación del HNERM: la Dra. Carmen Fernández Sierra (jefa del servicio de neonatología), la Dra. Marisol Ramírez Linares (asistente del servicio de neonatología) y la Dra. Marilú Pachas Serpa (asistente del servicio de neonatología).

En dichas reuniones las especialistas explicaron la utilidad de la tecnología solicitada al brindar neuroprotección a los recién nacidos con EHI mediante la reducción de la temperatura corporal hasta un rango entre 33 y 34°C. Además, señalaron que actualmente, dentro de la UCIN del HNERM, los recién nacidos con EHI no cuentan con un tratamiento específico más allá de la desconexión del calefactor de la incubadora y

el cuidado estándar de la UCIN (monitorización de signos vitales y tratamiento oportuno frente a disfunciones orgánicas). También mencionaron que el servicio de neonatología del HNERM ha desarrollado un proyecto de implementación de hipotermia terapéutica¹ y que por un periodo corto de tiempo pudieron probar en calidad de cesión de uso un equipo de hipotermia que les permitió atender a un neonato con EHI mejorando su pronóstico. Durante ese tiempo, el personal del servicio (médicos y enfermeras) pudo capacitarse en la utilización del equipo.

En dichas reuniones se delimitaron los componentes de la pregunta PICO seleccionándose desenlaces relevantes para la población de pacientes objetivo que había sido delimitada en su proyecto de implementación, quedando la pregunta PICO tal cual se detalla en la tabla 1.

Tabla 1. Pregunta PICO elaborada por el equipo evaluador de IETSI y los médicos solicitantes del HNERM²

Población	Recién nacidos de 35 semanas o más de edad gestacional con asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa con menos de 6 horas de nacido*
Intervención	Tratamiento de hipotermia terapéutica (equipo de hipotermia terapéutica + mantas térmicas para hipotermia/hipertermia + electroencefalograma de amplitud integrada)
Comparador	Tratamiento de soporte para encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal
Outcome	<p>EFICACIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia de RN • Parálisis cerebral • Déficit visual severo • Retraso cognitivo y psicomotor severo <p>SEGURIDAD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de eventos adversos

B. GENERALIDADES

¹ El "Proyecto de Implementación de Hipotermia Terapéutica en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins" fue elaborado el año 2018 por el servicio de neonatología del HNERM e implementado en la Red Perinatal Rebagliati. Este documento fue mencionado en varias oportunidades en las reuniones con los especialistas y sirvió de base para definir la población, objetivo y demás componentes utilizados en el desarrollo de la pregunta PICO.

² Por disposición de la DETS la evaluación del equipo de electroencefalograma de amplitud integrada (EEG_a) se presentará de forma independiente.

La encefalopatía neonatal es un estado de alteración en la función neurológica del recién nacido que se presenta en los primeros días de vida. En ocasiones, está asociada a convulsiones y dificultad para iniciar o mantener la respiración y acarrea una importante carga de morbilidad y mortalidad neonatal (Graham et al., 2008). Dentro del conjunto de causas de encefalopatía neonatal, la encefalopatía de etiología hipóxico isquémica (correlato clínico de la ocurrencia de un cuadro de AP) es una de las más frecuentes (Lemyre & Chau, 2018). En el Perú, un informe de la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud reportó que la AP fue la tercera causa de muerte neonatal entre los años 2011 y 2012 a nivel nacional (Avila et al., 2013). Además, reportes del servicio de UCI neonatal del HNERM del periodo 2015-2016 registraron una incidencia de 2.5 casos por cada 1000 nacidos vivos (HNERM, 2017).

Hasta finales del siglo XX, la EHI era considerada una enfermedad huérfana de tratamiento específico; pero, desde inicios del siglo XXI, diversos ensayos clínicos han reportado que la neuroprotección mediante el descenso de la temperatura cerebral controlada (ya sea mediante enfriamiento de cuerpo completo o enfriamiento selectivo de la cabeza) de 3 a 4 grados Celsius (hipotermia terapéutica) disminuye la morbilidad y mortalidad en neonatos con EHI moderada o severa (Azzopardi et al., 2009; Jacobs et al., 2011; Shankaran et al., 2005; Simbruner et al., 2010). En los ECA existe cierto consenso sobre el procedimiento de hipotermia terapéutica (HT): 1) inicio del tratamiento lo antes posibles durante las primeras 6 horas de vida, 2) alcanzar una temperatura estable alrededor de 33.5°C en caso de la HTCC o 34.5°C en el caso de la HTSC, 3) mantenimiento del estado de hipotermia por 72 horas, y 4) posterior a las 72 horas, restauración lenta de la temperatura normal (a una tasa de incremento de menos de 0.5°C por hora) (Azzopardi et al., 2009; Eicher et al., 2005; Simbruner et al., 2010).

La reducción de la temperatura permite disminuir el metabolismo cerebral del neonato. Esto reduce los daños ocasionados por los procesos hipóxico-isquémicos. Aunque este no es el único mecanismo mediante el cual la HT actúa (también participa en la reducción de la excitabilidad neuronal y de la producción de radicales libres, entre otros), se reconoce que la reducción del metabolismo es el mecanismo más importante (García & Alarcón, 2013). Se ha estimado que, por cada grado centígrado de reducción de temperatura, el metabolismo cerebral disminuye en 5 %. No existe un tiempo preciso establecido para el inicio del tratamiento de reducción de la temperatura, pero algunos estudios han encontrado que entre más temprano sea el inicio del tratamiento (idealmente antes de las primeras 6 horas de vida) la hipotermia será más beneficiosa (Thoresen, 2010).

1. FASES DE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA

El tratamiento mediante la HTCC consta de 3 etapas: la inducción, el mantenimiento, y el recalentamiento (García & Alarcón, 2013).

- 1) **Inducción:** Se induce el enfriamiento hasta alcanzar una temperatura objetivo de alrededor de 33.5°C (entre 33°C y 34°C). Durante el proceso de enfriamiento el personal de salud monitoriza permanentemente los signos vitales del recién nacido

(respiración, nivel de oxigenación, ritmo cardíaco, actividad cerebral y temperatura corporal) con el fin de evitar casos de sobreenfriamiento (reducción de la temperatura corporal por debajo de 33°C). La incidencia de sobreenfriamiento ha disminuido con la utilización de equipos de HT servocontrolados.

- 2) **Mantenimiento:** Durante esta etapa, el control de la temperatura central del neonato se evalúa constantemente, mediante la medición de temperatura rectal o esofágica, para evitar fluctuaciones. En la HTCC, la temperatura objetivo se encuentra en el rango entre los 33°C y 34°C. Por lo general, esta etapa dura 72 horas.
- 3) **Recalentamiento:** El aumento de la temperatura corporal hasta valores normales (alrededor de 37°C) debe realizarse de forma lenta; a una razón de 0.2°C a 0.5°C por hora. Aumentar la temperatura corporal a una mayor velocidad puede generar mayor riesgo de hipotensión y convulsiones (Blanco et al., 2011a).

2. MECANISMOS DE INDUCCIÓN DE HIPOTERMIA TERAPÉUTICA

Los mecanismos de inducción de HT buscan la neuroprotección mediante la reducción de la temperatura del neonato en alrededor de 3 a 4°C con el objetivo de disminuir la actividad metabólica cerebral y permitir al cerebro del infante recuperarse del proceso hipóxico-isquémico.

En líneas generales, existen dos grandes grupos de métodos de inducción de hipotermia: 1) la hipotermia inducida mediante métodos naturales o de baja tecnología (mediante el apagado del calentador radiante, bolsas de gel o ventiladores), y 2) aquellos inducidos de forma activa por equipos de alta tecnología como los equipos de HTCC o los equipos HTSC. La inducción activa de la HT proporciona un mejor control de la temperatura del neonato; alcanzando rango de hipotermia óptimos con un menor riesgo de sobreenfriamiento (García & Alarcón, 2013).

Al respecto, las UCIN de EsSalud brindan terapia de soporte, consistente en monitoreo de signos vitales y atención oportuna frente a disfunciones orgánicas; además de reducción de la temperatura mediante el apagado de calefactor en la incubadora. Este servicio es subóptimo debido a que aseguran que el neonato alcance temperaturas de enfriamiento óptimas. Es por ello que el equipo médico del servicio de neonatología del HNERM planteó la implementación de equipamiento de HTCC con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad en la población asegurada (Fernandez et al., 2018).

En respuesta a dicha solicitud, y en cumplimiento a la Directiva N° 01-IETSI-ESSALUD-2018, el IETSI ha dispuesto la elaboración del presente dictamen preliminar que tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del procedimiento de HTCC para el tratamiento de EHI en neonatos de 35 semanas o más de vida intrauterina. Además, se utilizará como comparador el cuidado estándar brindado en una UCIN (terapia de soporte).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: HIPOTERMIA TERAPÉUTICA DE CUERPO COMPLETO CON MANTAS TÉRMICAS

1. MECANISMO DE ACCIÓN

Para la aplicación de HTCC con mantas son necesarios dos componentes: un sistema de calefacción/refrigeración de fluidos y un sistema de circulación de agua.

El sistema de circulación de agua está conformado por una bomba accionada magnéticamente, un depósito de doble compartimento, un filtro de agua, accesorios de desconexión rápida, una manguera de conexión, un derivador interno, un interruptor de caudal, un caudalímetro y una o varias mantas de hiper/hipotermia (Cincinnati Sub-Zero Products, 2020). El agua se deposita inicialmente en dos compartimentos (depósito de circulación y depósito de regeneración). El agua fluye alrededor de los dispositivos de refrigeración y calefacción que se encuentran dentro del depósito de circulación, según se requiera por el paciente. Una vez calentada o enfriada, el agua es dirigida a la bomba de circulación mediante el receptáculo de la bomba y las mangueras de conexión donde pasa por un sensor de temperatura y es enviada hacia las mantas. El agua circula por las mantas y regresa al equipo de hipotermia donde pasa por el caudalímetro y por el filtro de agua para finalmente regresar al depósito de circulación (Cincinnati Sub-Zero Products, 2020).

El sistema de refrigeración del equipo de hipotermia se compone de un compresor, un condensador, un ventilador (para el condensador), un serpentín evaporador, un control de la temperatura de agua, una válvula de solenoide, una válvula de derivación de gas caliente y dos dispositivos de seguridad contra temperaturas bajas. Por su parte, el sistema de calefacción está conformado por un calefactor de inmersión, un control de temperatura de agua y tres dispositivos de seguridad contra temperaturas elevadas. Ambos sistemas se encuentran dentro del depósito de circulación. El agua contenida en el depósito se enfría al entrar en contacto con el serpentín de evaporación (por el que fluye líquido refrigerante) o se calienta gracias al calefactor de inmersión (Cincinnati Sub-Zero Products, 2020).

2. CLASIFICACIÓN DE RIESGO E INDICACIONES DE USO

El equipo de HTCC de la marca Gentherm Medical LLC se encuentra aprobado para su comercialización en los Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA) desde el 2006, bajo la denominación de sistema de regulación térmica con riesgo de clase II³ e indicado para subir o bajar la temperatura corporal de un paciente mediante la transferencia de calor por conducción. Además, desde el 2018 ha sido aprobado para

³ La FDA clasifica los dispositivos médicos en 3 grupos: Clase I o "bajo riesgo de enfermedad o lesión", Clase II o "riesgo moderado" y Clase III o "aquellos dispositivos que sustentan la vida humana o son de importancia sustancial en prevenir el deterioro de la salud o presentan un riesgo potencial de enfermedad o lesión". <https://www.fda.gov/medical-devices/device-approvals-denials-and-clearances/pma-approvals#search>

su uso en el Perú por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) que lo clasificó como dispositivo médico de clase III ⁴.

Por otro lado, el equipo de HTCC de la marca MTRE Advanced Technologies LTD se encuentra aprobado por la FDA, para su comercialización en los Estados Unidos, desde el 2004, bajo la misma denominación, riesgo e indicación que el equipo de Gentherm Medical LLC. En el Perú, la DIGEMID aprobó su uso en 2017 como dispositivo médico clase III.

El detalle de los registros de los equipos de HTCC y mantas actualmente comercializados en el Perú es el siguiente:

Tabla 2. Dispositivos de hipotermia terapéutica de cuerpo completo y mantas registrados en DIGEMID

Tipo	Marca y modelo	Código	Representante	Fabricante	Origen	Vigencia
Controlador de temperatura	CRITICOOL PRO CONTROL UNIT	DB3761E	Droguería PHARMA HOSTING PERU S.A.C.	MRTE ADVANCE TECHNOLOGIES LTD.	Israel	20 de julio de 2022
Accesorios	CureWrap Pediatric	SM008, MD008, LA008, XL008, S1001, S1002, M1001, M1002, L1001, L1002, X1001, X1002	Droguería PHARMA HOSTING PERU S.A.C.	MRTE ADVANCE TECHNOLOGIES LTD.	Israel	20 de julio de 2022
Calentadores/ Enfriadores, para Pacientes, por Circulación extracorpórea	Blanketrol III Model 233 Hyper/ Hypothermia System and Accessories	DB4739E	DROGUERIA MEDIC IMPORT S.R.LTDA.	INCINNATI SUB-ZERO PRODUCTS, LLC	Estados Unidos	06 de noviembre de 2023
Accesorios	Kool Kit Neonate (includes includes Maxi Therm Lite Blanket, probe, pink mittens, blue mittens, white booties)	950	DROGUERIA MEDIC IMPORT S.R.LTDA.	INCINNATI SUB-ZERO PRODUCTS, LLC	Estados Unidos	06 de noviembre de 2023

⁴ La DIGEMID clasifica a los dispositivos médicos en 4 grupos. Clase I o “bajo riesgo”, Clase II o “riesgo moderado”, Clase III o “alto riesgo” y Clase 4 o “críticos en materia de riesgo”. https://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2020/DS_003-2020-SA.pdf

3. REPORTES DE SEGURIDAD

En la plataforma MAUDE⁵ de la FDA se han registrado, en el periodo del 1 de enero de 2004⁶ al 31 de julio de 2021, 72 casos de mal funcionamiento de equipos de HTCC⁷. La mayoría de los casos está asociada a fuga de fluidos (63 %), y problemas con la regulación de la temperatura (19 %). En el periodo evaluado también se encontraron cinco casos de posibles eventos adversos relacionados a los dispositivos de HTCC⁸: dos con mal regulación de la temperatura del fluido y tres asociados con quemaduras ocasionadas por las mantas, uno de los cuales tuvo un desenlace fatal por complicaciones secundarias. Cabe señalar que en el caso que culminó en la muerte del paciente, el equipo utilizado era una versión antigua de la tecnología que había sido fabricado en 1982.

4. COSTOS

Según la información proporcionada por los médicos especialistas del Servicio de Neonatología del HNERM, el número de casos elegibles para el procedimiento de HTCC con mantas térmicas serían de 12 pacientes por año.

Además, en base a la información de costos proporcionada por los médicos especialistas se ha calculado el costo unitario y anual de la tecnología solicitada.

Tabla 3. Estimación de costos de HTCC con mantas térmicas.

ítem	Precio Unitario ⁹	Demanda anual	Costo anual (solo adquisición del dispositivo) ¹⁰
Equipo de hipotermia terapéutica de cuerpo completo	S/ 135 000	12 pacientes	S/. 135 000
Mantas térmica	S/ 5 200	12 pacientes	S/. 15 600

Fuente: Anexo 15 de la NOTA N° 348-SN-DPC-GC-GHNERM-GRPR-ESSALUD-2020

⁵ MAUDE es una base de datos que alberga reportes de EA, o malfuncionamiento de dispositivos médicos aprobados por la FDA. Los reportes son registrados por informantes obligatorios (fabricantes, importadores e instituciones dónde se utilizan los dispositivos) y notificantes voluntarios como: profesionales de la salud, pacientes y consumidores.

⁶ Se eligió el año 2004 debido a que fue el año de aprobación de la tecnología evaluada.

⁷ Para la búsqueda se usaron los nombres comerciales Criticool de la marca MTRE Advanced Technologies LTD (desde el 1 de enero de 2004) y Blanketrol de la marca Gentherm Medical LLC (desde el 1 de enero de 2006), la diferencia en las fechas evaluadas para ambas marcas radica en el año en que fueron aprobadas por la FDA.

⁸ Los 5 casos de posibles eventos adversos se encontraron asociados a los dispositivos de HTCC de la marca Gentherm Medical LLC.

⁹ Precio basado en la información proporcionada por los especialistas correspondiente a la marca comercial Blanketrol y las mantas Kool Kit compatibles con esta.

¹⁰ Al ser equipos reutilizables el costo de adquisición del equipo de HTCC es único. Los médicos especialistas solicitan 3 mantas térmicas debido a que es la cantidad máxima de mantas utilizables a la vez con un solo equipo de HTCC.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática para identificar la evidencia disponible a abril de 2021 sobre la eficacia y seguridad del procedimiento de hipotermia terapéutica de cuerpo completo en recién nacidos de 35 semanas o más con asfixia neonatal y encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa. Se indagó en las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) y se creó una alerta semanal en PubMed que informara si surgiera nueva evidencia sobre el tema.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual de literatura gris mediante el motor de búsqueda Google. Se buscaron GPC y ETS que pudieran haber sido omitidas en la revisión sistemática por no encontrarse indexadas en las bases de datos consultadas. De igual forma, se consultaron las páginas oficiales de grupos conocidos por realizar ETS y GPC que incluyó el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), además de sociedades especializadas en manejo de pacientes pediátricos con patologías perinatales (sociedad británica de medicina perinatal (BAPM), la asociación americana del corazón, y la sociedad canadiense de pediatría).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

La estrategia de búsqueda se desarrolló acorde con la pregunta PICO; utilizando términos relacionados a la población objetivo, intervención evaluada y resultados de interés. Se utilizaron términos controlados, términos MeSH (Medical Subject Headings) y términos en lenguaje libre junto con operadores booleanos para estructurar los algoritmos de búsqueda específicos para cada base de datos elegida (Material Suplementario).

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La evidencia incluida en este dictamen se presenta según la pirámide de jerarquía de la evidencia de Haynes (DiCenso et al., 2009); considerando en primer lugar la evidencia con mayor nivel metodológico en orden: GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con y sin metaanálisis (MA), y ECA.

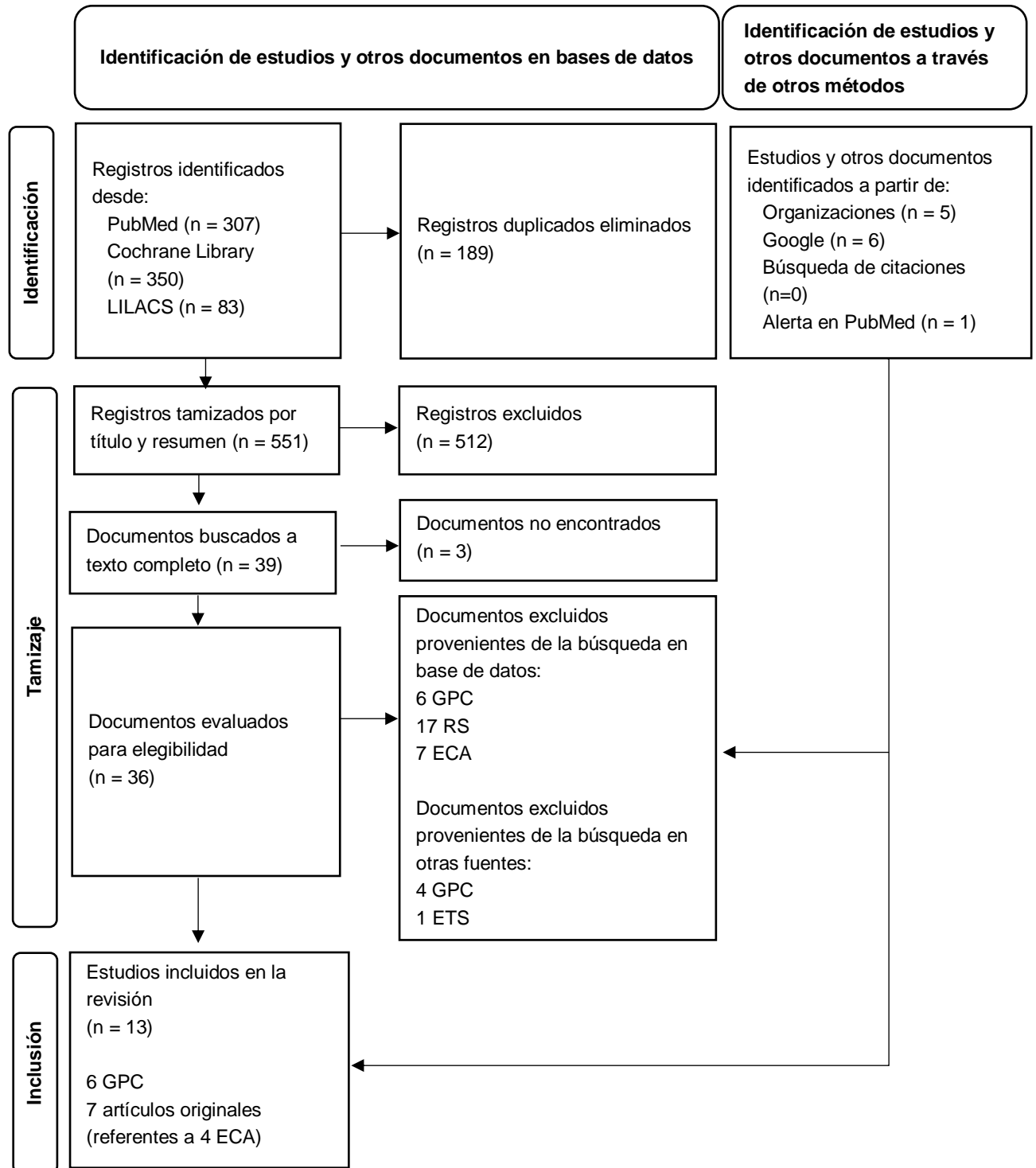
No se fijaron restricciones de tiempo, idioma, ni localización geográfica en la búsqueda primaria realizada en las bases de datos seleccionadas. Se excluyeron revisiones narrativas de literatura, reportes o series de casos, cartas al editor, opiniones de

expertos, editoriales, resúmenes de congresos, protocolos de investigación e informes técnicos de casas comerciales.

La selección de evidencia se realizó en cuatro etapas consecutivas: 1) Identificación: mediante el algoritmo de búsqueda en las bases de datos seleccionadas se recaba una primera colección de evidencia, en este paso también se descarta el contenido duplicado. 2) Tamizaje: mediante la revisión por pares de título y resumen, se evalúa que los documentos respondan a la pregunta PICO y al tipo de estudio buscado. Este paso se lleva a cabo mediante el aplicativo web Rayyan 3) Elegibilidad: mediante revisión a texto completo de los documentos preseleccionados en el paso anterior y los incluidos por la búsqueda manual, se verifica que los documentos cumplan a cabalidad los criterios de elegibilidad. 4) Inclusión: Se presenta la selección final de documentos incluidos para la evaluación de evidencia.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

La presente sinopsis describe la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la HTCC con mantas térmicas en recién nacidos de 35 semanas o más con AP y EHI moderada o severa, según el tipo de publicación.

Guías de Práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- American Health Association, 2020. Part 5: Neonatal Resuscitation: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care (Aziz et al., 2020).
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019. “Encefalopatía hipóxica isquémica del recién nacido” (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019).
- Lemyre B, Chau V, 2018. “Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy” (Lemyre & Chau, 2018).
- Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), 2017. “Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la Encefalopatía Hipóxico- Isquémica. Guía de Evidencias y Recomendaciones” (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2017).
- Guideline Development Group of the Clinical Practice Guideline on Perinatal Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy in Newborns, 2015. “Clinical Practice Guidelines on Perinatal Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy on Newborns” (Guideline Development Group of the Clinical Practice Guideline on Perinatal Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy in Newborns, 2015).
- Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias, 2013. “Guía de práctica clínica del recién nacido con asfixia perinatal” (Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias, 2013).

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

Las siguientes GPC fueron excluidas por no presentar un sistema de jerarquización de la evidencia o gradación de sus recomendaciones:

- European Resuscitation Council, 2021. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth (Madar et al., 2021).
- Queensland Clinical guidelines, 2018. “Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy (HIE)” (Queensland Clinical Guidelines, 2018).
- Akisu et al., 2018. “Turkish neonatal society guideline on neonatal encephalopathy” (Akisu et al., 2018).
- Jahn et al., 2012. “Targeted temperature management in critical care: current 2011 recommendations” (Jahn & Kaisers, 2012).

- Takenouchi et al., 2012. “Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: JSPNM & MHLW Japan Working Group Practice Guidelines. Consensus Statement from the Working Group on Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy, Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Japan, and Japan Society for Perinatal and Neonatal Medicine (JSPNM)” (Takenouchi et al., 2012).
- Blanco et al., 2011. “Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica” (Blanco et al., 2011b).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2010. “Therapeutic hypothermia with intracorporeal temperature monitoring for hypoxic perinatal brain injury: Interventional procedures guidance” (NICE, 2010).

La siguiente GPC fue excluida por ser una edición previa de otra GPC:

- Perlman et al., 2015. “Part 7: Neonatal Resuscitation. 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations” (Perlman et al., 2015).

La siguiente GPC fue excluida debido a que no correspondía a la población objetivo del presente dictamen:

- Madden et al., 2017. “The Implementation of Targeted Temperature Management: An Evidence-Based Guideline from the Neurocritical Care Society” (Madden et al., 2017).

Las siguiente GPC fue excluida por tener más de 10 años de antigüedad y, en consecuencia, no incluir ECA recientes que son relevantes para el presente dictamen:

- Mohan et al., 2008. “Hypothermia and hypoxic-ischemic encephalopathy: Guideline development using the best evidence” (Mohan et al., 2008).

Evaluación de tecnología sanitaria (ETS)

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

La siguiente ETS no fue incluida en la evaluación de evidencia porque no presentó conclusiones independientes de HTCC.

- Instituto Nacional de Salud – INS, 2019. “Eficacia y seguridad de la hipotermia de alta tecnología en recién nacidos de 35 semanas a más con encefalopatía hipóxico- isquémica” (INS, 2019).

Revisiones sistemáticas y metaanálisis

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

Las siguientes RS fueron excluidas porque reportaban resultados combinados de HTCC y HTSC:

- Abate et al., 2021. "Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials" (Abate et al., 2021).
- Zhang et al., 2017. "Therapeutic hypothermia increases the risk of cardiac arrhythmia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: A meta-analysis" (Zhang, Lu, et al., 2017).
- Zhang et al., 2017. "Safety of Moderate Hypothermia for Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-analysis" (Zhang, Ma, et al., 2017).
- Alves et al., 2016. "Influência da hipotermia terapêutica no desenvolvimento motor de recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica" (Alves & dos Santos, 2016).
- Cao et al., 2015. "Long-term clinical efficacy of mild hypothermia therapy in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A Meta analysis" (Cao et al., 2015).
- Alkharfy, 2013. "Induced hypothermia to treat neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy" (Alkharfy, 2013).
- Galvao et al., 2013. "Hypothermia for perinatal brain hypoxia-ischemia in different resource settings: A systematic review" (Galvao et al., 2013).
- Pauliah et al., 2013. "Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis" (Pauliah et al., 2013).
- Wu et al., 2012. "The efficacy of hypothermia in hypoxic-ischemic encephalopathy at 18 mo or more" (Wu et al., 2012).
- Edwards et al., 2010. "Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: Synthesis and meta-analysis of trial data" (Edwards et al., 2010).
- Rizzoti et al., 2010. "[Efficacy and security of therapeutic hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy: a meta-analysis]" (Rizzotti et al., 2010).
- Shah, 2010. "Hypothermia: A systematic review and meta-analysis of clinical trials" (Shah, 2010).
- Shah et al., 2008. "Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: Systematic review" (Shah et al., 2008).

Las siguientes RS fueron excluidas porque contenían ECA pilotos o de HT inducida por materiales de cambio de fase:

- Jacobs et al., 2013. "Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy" (Jacobs et al., 2013).
- Tagin et al., 2012. "Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: An updated systematic review and meta-analysis" (Tagin et al., 2012).

- Schulzke et al., 2007. “A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy – are we there yet?” (Schulzke et al., 2007).

La siguiente RS fue excluida porque contenía estudios observacionales:

- Schreglmann et al., 2020. “Systematic review: long-term cognitive and behavioural outcomes of neonatal hypoxic–ischaemic encephalopathy in children without cerebral palsy” (Schreglmann et al., 2020).

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Thayyil et al., 2021. “Hypothermia for moderate or severe neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries (HELIX): a randomised controlled trial in India, Sri Lanka, and Bangladesh” (Thayyil et al., 2021).
- Azzopardi et al., 2014. “Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes” (Azzopardi et al., 2014).
- Shankaran et al., 2012. “Childhood Outcomes after Hypothermia for Neonatal Encephalopathy” (Shankaran et al., 2012).
- Simbruner et al., 2010. “Systemic Hypothermia after Neonatal Encephalopathy: Outcomes of neo.nEURO.network RCT” (Simbruner et al., 2010).
- Azzopardi et al., 2009. “Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy” (Azzopardi et al., 2009).
- Shankaran et al., 2008. “Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy” (Shankaran et al., 2008).
- Shankaran et al., 2005. “Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy” (Shankaran et al., 2005).

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia

Los siguientes ECA fueron excluidos porque su intervención fue la HT inducida por materiales de cambio de fase o bolsas de gel:

- Catherine et al., 2021. “Effect of Therapeutic Hypothermia on the Outcome in Term Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy-A Randomized Controlled Trial” (Catherine et al., 2021).
- Aker et al., 2020. “Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in India (THIN study): A randomised controlled trial” (Aker et al., 2020).

- Thomas et al., 2018. “Phase Changing Material for Therapeutic Hypothermia in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy — A Multi-centric Study” (Thomas et al., 2018).
- Bharadwaj et al., 2012. “Therapeutic hypothermia using gel packs for term neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy in resource-limited settings: A randomized controlled trial” (Bharadwaj & Vishnu Bhat, 2012).
- Jacobs et al., 2011. “Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: A randomized controlled trial” (Jacobs et al., 2011).

Los siguientes ECA fueron excluidos porque su intervención era la HTSC:

- Chen et al., 2018. “Efficacy and safety of selective brain hypothermia therapy on neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy” (Chen et al., 2018).
- Gunn et al., 1998. “Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: A safety study” (Gunn et al., 1998).

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

American Health Association, 2020. “Part 5: Neonatal Resuscitation: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care” (Aziz et al., 2020)

Esta GPC fue elaborada por expertos de la asociación americana del corazón (AHA, por sus siglas en inglés) basados en lo planteado en el Consenso Internacional sobre la Ciencia de la Reanimación Cardiopulmonar y la Atención Cardiovascular de Emergencia con Recomendaciones de Tratamiento (CoSTR, por sus siglas en inglés) realizada a finales de 2020. Esta es la nueva edición de la GPC que se emite aproximadamente cada 5 años basada en el consenso del International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). Esta GPC busca aportar recomendaciones sobre procesos relacionados a la resucitación y la atención de emergencias cardiovasculares en neonatos.

El grupo de trabajo, conformado por médicos neonatólogos y enfermeras con experiencia en el tema evaluado, realizaron una revisión sistemática basada en las recomendaciones del Instituto de Medicina de las Academias Nacionales de Estados Unidos de Norteamérica y utilizando el enfoque metodológico propuesto por el Grupo de Trabajo de Clasificación de Recomendaciones, Valoración, Desarrollo y Evaluación (GRADE por sus siglas en inglés). Los autores ejecutaron la búsqueda en PubMed, Embase y Cochrane Library. Además, evaluaron el sesgo por la inclusión de cada estudio mediante las herramientas de Cochrane (para los ECA), QUADAS-2 (para los estudios de precisión diagnóstica) y GRADE (para los estudios observacionales de terapia y pronóstico). Finalmente, para la jerarquización de la evidencia y desarrollo de las recomendaciones utilizaron el sistema GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>).

Una vez obtenida la evidencia, los autores evaluaron si las recomendaciones realizadas en la anterior versión de la GPC requerían ser reafirmadas, revisadas, retiradas o si se requería elaborar una nueva recomendación. Adicionalmente, los documentos finales fueron revisados por cinco expertos nominados por la AHA de forma anónima. Por último, las guías fueron revisadas y aprobadas antes de su publicación por el comité de asesoramiento y coordinación científica y el comité ejecutivo de la AHA.

Con respecto a las preguntas relevantes para este dictamen, esta GPC divide su recomendación en dos bloques:

Para los recién nacidos de 36 semanas o más de edad gestacional que recibieron resucitación avanzada y cumplen con los criterios de EHI moderada o severa, la guía recomienda proporcionarles HT bajo un protocolo claramente definido que sea similar al planteado por los ECA publicados en el tema y en instalaciones con capacidad de atención multidisciplinaria y seguimiento del paciente (recomendación grado A).

Por otro lado, en recién nacidos de menos de 36 semanas de edad gestacional, la guía menciona que no es claro el impacto de la HT y sugiere esperar nuevos estudios para poder recomendarlo (recomendación grado A).

Esta recomendación se basa en la RS realizada por Jacobs en 2013 (Jacobs et al., 2013) en la que ocho ECA son evaluados y se reporta una reducción en el desenlace combinado de mortalidad y discapacidad severa del neurodesarrollo a los 18 meses de vida. Esta RS no fue incluida en el presente dictamen porque incluye estudios piloto y ECA de HTSC por lo que se distorsiona el resultado de la intervención con HTCC.

Análisis crítico

Esta GPC reporta una revisión sistemática de la evidencia, con criterios de selección definidos con claridad y evaluación de las fortalezas y debilidades de la evidencia presentada. Además, presenta claramente los métodos utilizados para formular las recomendaciones, considerando beneficios y riesgos al momento de plantearlos y una relación clara entre la evidencia y las recomendaciones emitidas. Finalmente, esta GPC cuenta con una revisión por expertos externos y un plan de actualización establecido (cada cinco años). Cinco de los autores de la GPC reportaron conflictos de interés significativos (principalmente fondos de financiamiento para investigación).

En conclusión, esta GPC recomienda el uso de HT en infantes con EHI moderada a severa de 36 semanas o más de edad gestacional siempre que se siga un protocolo claro que sea similar al planteado por las principales ECA. Además, no recomienda su uso en neonatos con EHI moderada o severa de menos de 36 semanas de edad gestacional por ser poco claro el impacto que esta intervención pueda generar en ellos. Esta recomendación se basa en evidencia de alta calidad pero que no es específica para HTCC. Además, es importante señalar que esta GPC no emite recomendaciones sobre algún tipo específico de inducción de HT.

Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019. “Encefalopatía hipóxica isquémica del recién nacido” (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019)

Esta GPC fue elaborada por el Ministerio de Salud Pública de Ecuador (MSP). Esta guía está dirigida a los profesionales de salud de los tres niveles de atención y busca generar recomendaciones en la prevención, diagnóstico, pronóstico y seguimiento de pacientes con EHI de 35 semanas de edad gestacional a más.

Esta GPC fue elaborada siguiendo la metodología ADAPTE y AGREE II. Los autores realizaron una búsqueda sistemática de evidencia en el periodo 2012 a 2017 de GPC en las bases Google scholar, Google, Trip database, SUMSearch, Ixquick, Metacrawler, Buscamúltiple, Global Index Medicus, PubMed - MEDLINE, Medes, EBSCOhost, Wiley online library, Cochrane library, National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network, Canadian Medical Association, Haute Autorité de Santé, DynaMed Plus, Guías Salud, Centro nacional de excelencia tecnología en salud, National Institute for health and care excellence, Scottish intercollegiate guidelines network, Australian Clinical Practice Guidelines, Guidelines United Kingdom, New Zealand Guidelines Group, Ministerio de Salud de Colombia, Ministry of Health Malaysia, Centers of Disease Control and Prevention, American Medical Association, Public Health Agency of Canada. Posterior a la búsqueda, los autores aplicaron los criterios Prisma y AGREE II dando como resultado final la selección de solo una GPC que fue la “Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido” del MSSSI del 2015 (que revisaremos a profundidad más adelante). Los autores utilizan para la gradación de la evidencia la escala GRADE y, adicionalmente, la escala Oxford para recomendaciones que no fueron extraídas de la GPC base.

Con respecto a la información relevante para el presente dictamen, esta GPC realiza dos recomendaciones de interés: 1) recomienda la aplicación de HT en neonatos de 35 semanas o más con EHI moderada o severa con el fin de reducir muerte y discapacidad grave en el neurodesarrollo a los 18 y 24 meses de edad (recomendación fuerte). Esta recomendación se basa íntegramente en la GPC del MSSSI que a su vez lo extrae de la RS de Jacob del 2013. 2) Pese a que, tanto la HTCC como la HTSC son seguros y eficientes, recomienda el uso de HTCC por brindar una mayor facilidad para la colocación de electrodos durante la monitorización por electroencefalografía del neonato (recomendación grado A). Esta recomendación no está basada en ECA; sino en dos manuales (el manual de cuidado neonatal de Cloherty y Stark del 2017 y en la guía de manejo, procedimientos, problemas de guardia, enfermedades y medicamentos de Gomella del 2013), por lo que la calidad de la evidencia es moderada.

Análisis crítico

Esta GPC presenta un método sistemático de búsqueda de evidencia que está descrito claramente en el documento. No encontramos descritas con claridad las fortalezas y limitaciones de la evidencia. Por otra parte, se describen claramente los métodos utilizados para formular las recomendaciones, aunque no se evidencia la consideración de los riesgos y beneficios para los pacientes. La guía menciona que cuenta con una

validación por pares clínicos previo a su publicación y una periodicidad de actualización de tres años. Finalmente, los autores de la GPC mencionan no presentar conflictos de interés.

Lemyre B, Chau V, 2018. “Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy” (Lemyre & Chau, 2018)

Este es un documento de declaración de posición elaborada por el comité sobre fetos y recién nacidos de la Sociedad Canadiense de Pediatría (CPS por sus siglas en inglés). En este documento se proveen recomendaciones sobre el uso del procedimiento de HT en recién nacidos con EHI.

Los autores de este documento realizaron una revisión en las bases de datos MEDLINE desde 1946 al 6 de mayo de 2016, Embase desde 1974 al 6 de mayo de 2016 y el Registro Central de Ensayos Controlados de Cochrane (CENTRAL) hasta abril de 2016. Esta búsqueda fue realizada por un bibliotecario certificado. Los documentos identificados fueron sometidos a la jerarquización de evidencia según el modelo planteado por el Centro de Medicina Basada en Evidencia (www.cebm.net) y las recomendaciones fueron clasificadas según los criterios planteados por Shekelle (Shekelle et al., 1999).

Con respecto a la pregunta de interés, los autores desarrollaron dos recomendaciones: Recomienda el uso de HT para el tratamiento de infantes de 36 semanas o más de edad gestacional con evidencia de EHI moderada a severa, menos de 6 horas de nacido y con una de las siguientes características: 1) pH de cordón menor igual a 7.0 o déficit de base mayor igual a -16. 2) Muestra sanguínea de cordón o periférica dentro de la primera hora con pH entre 7.01 y 7.15 o déficit de base entre -10 y -15.9, más historia de un evento perinatal agudo y APGAR a los 10 minutos menor o igual a 5 puntos o por lo menos 10 minutos de requerimiento de ventilación a presión positiva (recomendación grado A: recomendación basada en evidencia de nivel Ia).

Además, recomienda el uso de HT en infantes de 35 semanas o más de edad gestacional con EHI moderada a severa con criterios adicionales a los planteados para los mayores de 36 semanas, aunque no especifican cuales son dichos criterios (recomendación grado B: recomendación basada en extrapolaciones de evidencia de nivel Ia).

Ambas recomendaciones se basaron en la RS realizada por Jacobs en 2013 (Jacobs et al., 2013) y en tres ECA que evaluaron la HTCC (que se evaluarán en detalle en la sección de los ECA) (Azzopardi et al., 2009; Shankaran et al., 2005; Simbruner et al., 2010), tres ECA que evaluaron la HTSC (Akisu et al., 2003; Gluckman et al., 2005; Zhou et al., 2010), un ECA que evaluó la HT inducida con bolsas de gel (Jacobs et al., 2011) y dos ECA pilotos que evaluaron la HTCC (Eicher et al., 2005; Shankaran et al., 2002). Estas dos últimas, pese a ser estudios sobre HTCC, no han sido incluidas en el presente dictamen porque eran pequeños estudios que no cumplían con los criterios de

elegibilidad. Cabe resaltar que la razón por la cual la recomendación para infantes entre 35 y 36 semanas tiene menor nivel de evidencia es debido a que solo un par de estudios (Eicher et al., 2005; Jacobs et al., 2011) incluían infantes de 35 semanas de edad gestacional.

Pese a que los autores mencionan que no hay diferencia entre la eficacia de la HTCC y la HTSC, la CPS recomienda el uso de HTCC en centros que aún no cuenten con equipos de HT debido a su facilidad de uso, menor costo y facilidad de acceso para realizar EEG_a (recomendación grado B: recomendación basada en evidencia de nivel Ib). Esta recomendación se basó en un ECA piloto (Celik et al., 2016) y una revisión sistemática (Tagin et al., 2012) que reportan eficacias similares entre ambos métodos de inducción de HT. Pese a ello, la recomendación de HTCC se basa en datos no evaluados en estudios (precio, facilidad de uso).

Análisis crítico

El presente documento ha utilizado un método sistemático en la búsqueda de evidencia con criterios claros para su selección, pero carece de una evaluación de las fortalezas y limitaciones del conjunto de evidencia. Además, los métodos para formular las recomendaciones están claramente descritos y consideran tanto los beneficios como los riesgos para los pacientes. Sin embargo, en algunos casos, no existe una relación explícita entre la recomendación formulada y la evidencia que lo sustenta. Esto debido a que la gradación de las recomendaciones se basa en extrapolaciones que no siempre son fácilmente entendidas o que mezcla niveles de evidencia disímiles. Pese a que no lo mencionan en el texto, la CPS cuenta con un sistema de evaluación externa de sus posturas antes de publicarlas y un sistema de revisión de los documentos emitidos cada tres años. Esto permite una retroalimentación sobre las recomendaciones emitidas y una actualización constante de estas con la última evidencia producida. Finalmente, los autores no reportan conflictos de interés.

Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), 2017. “Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la Encefalopatía Hipóxico- Isquémica. Guía de Evidencias y Recomendaciones” (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2017)

Esta GPC fue elaborada por un grupo de expertos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). La guía del 2017 corresponde a una actualización de la guía previa realizada el año 2010 y proporciona recomendaciones para el segundo y tercer nivel de atención sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de infantes con EHI de 35 semanas o más de edad gestacional.

Los autores realizaron una búsqueda sistematizada de guías, RS, ECA, estudios de pruebas diagnósticas y estudios observacionales en bases de datos electrónicas, centros elaboradores y compiladores de guías y webs especializadas existentes hasta el 5 de mayo de 2017. La gradación de la evidencia y la fuerza de recomendación se basó en las escalas NICE, que es específica para áreas de terapia y diagnóstico; y Oxford, que presenta como particularidad una valoración diferenciada según el área

temática tratada (tratamiento, pronóstico, diagnóstico, diagnóstico diferencial y estudios económicos) (Mella Sousa et al., 2012).

Con respecto a la información relevante para el presente dictamen, esta GPC recomienda el uso de HT en aquellos infantes con edad gestacional igual o mayor a 35 semanas, peso mayor o igual a 1800 gramos, menos de 6 horas de vida y con evidencia de asfixia perinatal; además de no presentar malformaciones congénitas mayores, anomalías congénitas sugestivas de cromosomopatías, ecografía cerebral con lesión estructural o coagulopatía con hemorragia activa (nivel de evidencia: 2++ y fuerza de recomendación B según NICE). Esta recomendación se basa en la RS de Jacobs del 2013 (Jacobs et al., 2013) que no fue incluida en nuestra evaluación de evidencia porque, pese a presentar resultados independientes de HTCC, cuenta con evidencia escasa en la población de 35 semanas de edad gestacional.

En cuanto al método de aplicación de HT, los autores mencionan que, basados en la evidencia que cuentan, no pueden emitir una recomendación a favor de uno u otro método (nivel de evidencia: 2++ a 3 y fuerza de recomendación B según NICE). Esta recomendación se fundamenta en dos estudios, principalmente: un estudio retrospectivo de lesiones cerebrales post tratamiento que encontraba menos alteraciones en aquellos tratados con HTCC pero cuyo tamaño de muestra y diseño eran insuficientes (Sarkar et al., 2012) y la RS de Jacobs et al del 2013 (Jacobs et al., 2013).

Análisis crítico

Esta GPC presenta un método sistemático de búsqueda de evidencia y reporta de forma clara los criterios para la selección de la evidencia; pese a ello, no encontramos descritas claramente las fortalezas y limitaciones del conjunto de evidencia. Se describen claramente cuáles son los métodos para formular las recomendaciones, aunque no queda clara la consideración de los beneficios y riesgos al momento de emitir las recomendaciones, ni la relación explícita entre la recomendación y la evidencia que lo debería sustentar. Los autores de esta GPC mencionan que presenta una periodicidad de actualización de entre 3 a 5 años o cuando exista un cambio significativo de la evidencia y que es validado por expertos clínicos del IMSS previo a su publicación. Por último, los autores de la GPC no refieren conflictos de interés.

Guideline Development Group of the Clinical Practice Guideline on Perinatal Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy in Newborns, 2015. “Clinical Practice Guidelines on Perinatal Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy on Newborns” (Guideline Development Group of the Clinical Practice Guideline on Perinatal Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy in Newborns, 2015). (Evidencia recomendada por los expertos)

Elaborada por un grupo de expertos del Ministerio de Salud, Servicio Social y Equidad de España y la Agencia de calidad y evaluación sanitaria de Cataluña. Esta GPC busca responder preguntas sobre factores de riesgo, tratamiento, pronosis y seguimiento de infantes de 35 semanas o más con EHI. Esta GPC busca desarrollar recomendaciones

para profesionales de la salud de centros de segundo y tercer nivel, equipo de transporte de neonatos con EHI, centros de atención temprana y desarrollo infantil y organismos de gestión o proveedores de asistencia sanitaria.

Estas recomendaciones se basan en una revisión sistemática de la evidencia. Se consultaron las bases CMA infobase, DARE (solo RS), Clearinghouse, Cochrane, Fisterra, Google, Guidelines Interantional Network, Pubmed, CINHALL, Scopus, Tripdatabase, Web of Knowledge Center of review and dissemination, EGuidelines, Doc's CISMEf, GuiaSalud, NHR Health Technology Assessment Programme, NHS Evidence, Scottish IntercollegiateNetwork, UK Health Center, UptoDate, Web Hospital, Web Rafa Bravo, Clinical Trials, Clinical Trials Register, Current Controlled Trials y NHSEED. La búsqueda de evidencia se realizó entre febrero y abril del 2012 con alertas hasta enero de 2013.

Para evaluar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones, los autores utilizaron las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Clasificación de Recomendaciones, Valoración, Desarrollo y Evaluación (GRADE por sus siglas en inglés) (<http://www.gradeworkinggroup.org>). Las controversias sobre alguna pregunta evaluada, se resolvieron por consenso entre los miembros del grupo desarrollador. Adicionalmente, el equipo colaborador de expertos revisó tanto las preguntas evaluadas como el cuerpo de evidencia obtenido y las recomendaciones generadas. Finalmente, los autores señalan que esta guía será actualizada cada 3 a 5 años o en un periodo más corto de tiempo si es que nueva evidencia genera variación en las recomendaciones emitidas.

Con respecto a las preguntas relevantes para este dictamen, esta GPC recomienda el uso de HT en infantes de 35 semanas o más con EHI moderada o severa para reducir el riesgo de muerte o discapacidad severa en el neurodesarrollo entre los 18 y 24 meses de vida (recomendación fuerte basada en evidencia de alta calidad).

Para realizar esta recomendación, los autores se basaron en la RS de Tagin de 2012 (Tagin et al., 2012) que no fue incluida en nuestra evaluación porque reportaba un estudio de HT de cambio de fase como si se tratara de HTCC. Además, esta RS incluye solo 2 estudios (de un total de 11) que evalúan recién nacidos de 35 semanas por lo que su evidencia es escasa en este grupo poblacional. Finalmente, esta guía no emite recomendación sobre el tipo de método de inducción de HT a utilizar.

Análisis crítico

Esta GPC reporta claramente un método sistemático de búsqueda de evidencia, criterios de selección de evidencia claros y descripción de las fortalezas y limitaciones de la evidencia. Además, los métodos para la generación de las recomendaciones están claramente descritos, consideran los beneficios y riesgos al momento de emitir las recomendaciones y hay una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia que los sustentan, pero fallan al momento de considerar suficiente la evidencia en la

población menor de 36 semanas de edad gestacional. La guía fue revisada por expertos externos y plantea la revisión de esta GPC cada 3 o 5 años. Tres de los autores refirieron conflictos de interés (recibieron apoyo de la industria farmacéutica en años previos a la elaboración de los GPC); pese a ello, los conflictos de interés fueron reportados de forma pertinente.

Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias, 2013. “Guía de práctica clínica del recién nacido con asfixia perinatal” (Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias, 2013). (Evidencia recomendada por los expertos)

Esta guía fue elaborada por el ministerio de salud y protección social de Colombia (MSP) en colaboración con la Pontificia Universidad Javeriana. Su objetivo fue proveer recomendaciones de manejo diagnóstico y terapéutico de infantes con asfixia perinatal probable o confirmada.

Esta GPC se realizó según la “Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia, de evaluaciones económicas y de evaluación del impacto de la implementación de las guías en el POS y en la Unidad de Pago por Capitación del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano”. Se realizó una revisión sistemática de la literatura basada en tres tópicos: a) factores del paciente, b) factores del clínico y c) factores del medio. La gradación de la evidencia se basó en el sistema GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>). Adicionalmente, se utilizó la metodología ADAPTE para la adaptación estandarizada de GPC con evidencia potencialmente útil.

Con respecto a la información de relevancia para el presente dictamen, esta GPC recomienda:

El uso de hipotermia terapéutica para evitar la mortalidad y discapacidad motora a los 18 meses de vida en recién nacidos a término con asfixia perinatal moderada o severa (recomendación débil, nivel de evidencia moderada).

Aquellos centros que brinden esta intervención deben presentar equipos adecuados, personal entrenado y protocolos rigurosos (recomendación débil, nivel de evidencia moderada).

La evidencia en la que se basan estas recomendaciones son una RS del 2010 (Edwards et al., 2010) además de tres ECA multicéntricos (TOBY, NICHD y CoolCap). Pese a incluir evidencia de tres grandes ECA, deja de lado otros como neo.nEURO.network que a la fecha de publicación de esta guía ya había culminado y publicado sus resultados.

Análisis crítico

Esta GPC reporta una revisión sistemática para la búsqueda de evidencia, con criterios de selección definidos con claridad y una revisión minuciosa de las fortalezas y limitaciones del cuerpo de evidencia. Las recomendaciones presentan un método claro

para su formulación, considera dentro de sus recomendaciones el contexto colombiano (con los riesgos y beneficios específicos para ese país) y separa un acápite independiente para cada pregunta planteada de la relación entre las recomendaciones y la evidencia tras de ella. Finalmente, reporta que cuenta con revisión por expertos externos y un plan de actualización. Pese a ello, la principal limitación de esta guía radica en que aunque sugiere un plazo para su actualización, a la fecha esta no se ha realizado (pese a que el plazo sugerido vencía en 2016), esto acarrea además, que evidencia importante (como el estudio de neo.nEURO y la RS de Jacobs) no hayan sido incluidas. Todos los autores de la GPC refirieron no presentar conflictos de interés.

ii. Ensayos clínicos aleatorizados

A continuación, se describen las publicaciones correspondientes al estudio “*Hypothermia for moderate or severe neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries (HELIX)*”.

Thayyil et al., 2021. “Hypothermia for moderate or severe neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries (HELIX): a randomised controlled trial in India, Sri Lanka, and Bangladesh” (Thayyil et al., 2021)

Ensayo clínico aleatorizado muticéntrico desarrollado en India, Sri Lanka y Bangladesh. Su objetivo principal fue determinar si la HTCC a 33,5°C, iniciado dentro de las 6 h del nacimiento y continuado durante 72 h, reducía la muerte o la neurodiscapacidad moderada o severa a los 18 - 22 meses de vida en países de mediano o bajos ingresos (PMBI). Se incluyeron recién nacidos de 36 semanas o más de edad gestacional con un peso al nacer igual o mayor de 1.8 kg y 6 horas de vida al momento de ser enrolados. Además, debían haber necesitado resucitación continuada a los 5 minutos de vida o APGAR a los 5 minutos de 5 puntos o menos (en partos institucionalizados) o falta de llanto durante los primeros 5 minutos de vida (en partos domiciliarios). Finalmente, para ser incluidos, requerían presentar evidencia de EHI moderada o severa según los criterios de Sarnat modificados. Se excluyeron aquellos infantes con ausencia de latidos a los 10 minutos de vida o en estado de inminente muerte, aquellos con malformaciones congénitas mayores y aquellos neonatos de familias migrantes o que no podían seguir en seguimiento durante 18 meses. Cabe mencionar que los autores refieren que estos criterios de selección capturan de manera efectiva a aquellos neonatos con alto riesgo de desarrollar eventos secundarios.

A los recién nacidos del grupo HT se les administró HTCC servo-controlada hasta alcanzar una temperatura rectal entre 33 y 34°C. La hipotermia fue mantenida durante 72 horas y elevada posteriormente de forma automática a una velocidad de 0.5°C por hora. La temperatura de los infantes continuó en supervisión hasta completar 96 horas de vida; luego de ello, se tomaban mediciones de temperatura cada 8 horas durante la primera semana de vida. Tanto los neonatos que recibieron HT como los que no la recibieron tuvieron monitorizaciones de signos vitales cada hora. Frente a otras eventualidades (requerimiento de fluidoterapia, apoyo ventilatorio, antibioticoterapia, etc.), los neonatos recibieron atención según los protocolos de cada centro médico.

El resultado primario evaluado fue la ocurrencia de muerte o disfunción moderada o severa; definida como una puntuación menor de 70 en la escala de Bayley III, nivel 2 en el sistema de clasificación de la función motora gruesa, presencia de convulsiones o déficit auditivo que requiera amplificación a los 18 - 22 meses. Además, se incluyeron otros resultados secundarios como mortalidad por cualquier causa (antes del alta), hemorragia intracraneal mayor, sangrado gástrico, hipotensión persistente, además de otros eventos adversos durante la hospitalización y a los 18 - 22 meses de vida.

Se incluyeron en el estudio 408 neonatos (202 en el grupo hipotermia y 206 en el control) entre agosto de 2015 y febrero de 2019.

Resultado de interés

Eficacia

Se reportó un aumento del 35 % (IC95 %: 4 % - 76 %) en el riesgo de muerte antes de los 18 meses de vida en los infantes intervenidos con HTCC en comparación al grupo no intervenido ($p=0.022$). La disfunción severa entre los sobrevivientes fue similar en los dos grupos ($RR=0.61$, IC95 %: 0.34 - 1.11). También se reportó un aumento del 50 % (IC95 %: 10 % - 104 %) en el riesgo de muerte antes del alta en el grupo intervenido, en comparación con el grupo con terapia de soporte ($p=0.009$). Finalmente se encontró una disminución del 47 % de riesgo de ocurrencia de parálisis cerebral en el grupo intervenido, en comparación al grupo control (IC95 %: 2 % - 72 %).

No se encontraron diferencias en el desarrollo cognitivo ($RR_{\text{cognitivo}<70}=0.61$, IC95 %: 0.32 - 1.18) ni motor ($RR_{\text{motor}<70}=0.52$, IC95%: 0.27 - 1.00) entre los grupos HT y control a los 18 - 22 meses según escala de Bayley III. Tampoco se observaron diferencias en la ocurrencia de ceguera ($RR=0.61$, IC95 %: 0.21 - 1.72), pérdida severa de audición ($RR=0.60$, IC95 %: 0.16 - 2.37).

Seguridad

Se encontró un aumento de riesgo de desarrollar sangrado gástrico ($p<0.001$), hipotensión persistente ($p=0.007$), tiempo de coagulación prolongada ($p=0.003$), arritmia cardíaca ($p=0.03$), trombocitopenia severa ($p=0.005$), y acidosis metabólica persistente ($p=0.003$) durante la estancia hospitalaria en aquellos pacientes manejados con HTCC, en comparación con quienes solo recibieron terapia de soporte.

Análisis crítico

El estudio HELIX es el primer ECA con alto rigor metodológico realizado en países de bajos y medianos ingresos y buscaba reafirmar los resultados encontrados en los ECA anteriores que fueron realizados en países de altos ingresos. Pese a ello, sus resultados se contraponen a los encontrados en ECA previos principalmente en cuando a la ocurrencia de muerte y eventos adversos. Los autores recalcaron que los criterios de inclusión que presentaron capturaban de manera muy eficiente a aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar eventos adversos (y por extensión alto riesgo de desenlace

fatal), esta declaración se puede ver evidenciada en el menor peso al nacer de los pacientes que fue de aproximadamente 2.9 kg en promedio y con un 15 % de ellos más de 2 desviaciones estándar por debajo del peso promedio¹¹. Además, casi tres cuartas partes de los recién nacidos incluidos en el estudio presentó convulsiones antes del enrolamiento lo que refleja un peor pronóstico frente al tratamiento.

El estudio HELIX cuenta con asignación aleatoria de los participantes (selección mediante software) lo cual disminuye el riesgo de sesgo en la selección. Por otra parte, es un estudio sin cegamiento debido a la notoriedad de la intervención; por lo que existe un potencial riesgo de sesgo de realización, principalmente en cuanto a la calidad de atención brindada a cada neonato. Para controlar este sesgo, los investigadores trataron de brindar supervisión por enfermería constante y protocolizada a ambos grupos. Adicionalmente, también existe el riesgo de presentar sesgo de detección; dado que los episodios convulsivos, así como otros síntomas evaluados de forma clínica pudieron ser buscados con mayor intensidad en el grupo control (dado que se esperaba que ellos los presentarán con mayor frecuencia) y de esta forma ser atendidos prontamente. En ambos grupos, el número de pérdidas en el seguimiento fue similar; por lo que existe una posibilidad de sesgo de desgaste. Pese a ello, debemos considerar que existe una limitación para extrapolar los resultados obtenidos a poblaciones con características socioeconómicas distintas puesto que estas impactan significativamente en las condiciones basales de la madre y el neonato.

A continuación, se describen las publicaciones correspondientes al estudio “*Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy*”: *TOBY (TOtal Body hYpothemia) trial*.

Azzopardi et al., 2009. “Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy” (Azzopardi et al., 2009)

Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico desarrollado en Reino Unido. Su objetivo principal fue determinar si la reducción de 3 a 4°C en la temperatura corporal lograba aumentar la sobrevida sin discapacidad del neurodesarrollo en recién nacidos con asfixia perinatal mediante la medición de la incidencia acumulada de mortalidad y discapacidad del neurodesarrollo severa en los sobrevivientes a los 18 meses. Se incluyeron recién nacidos de 36 semanas o más atendidos dentro de las 6 primeras horas de vida por asfixia perinatal moderada a severa (determinado por criterios clínicos y de EEG). Se excluyeron aquellos infantes con anomalías congénitas mayores.

A los recién nacidos del grupo intervenido se les redujo la temperatura corporal hasta $33.5 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ (hipotermia) por 72 horas con una posterior recuperación lenta de la temperatura ($+0.5^{\circ}\text{C}/\text{hora}$); mientras que a los pacientes del grupo control se le mantuvo a una temperatura corporal de $37 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$. En ambos casos, la temperatura fue evaluada por vía rectal. La inducción de hipotermia y su mantenimiento se llevó a cabo por HTCC

¹¹ Este valor llegó hasta 18 % en el grupo al que se aplicó HTCC.

mediante mantas térmicas. Los pacientes bajo inducción contaban con la supervisión constante de enfermería que ajustaba el termostato manualmente si era necesario.

Se evaluó la ocurrencia de muerte y deterioro del neurodesarrollo a los 18 meses de vida. Adicionalmente, se evaluaron otros 26 objetivos secundarios (12 neurológicos y 14 eventos adversos). Posteriormente, se agregó una extensión del estudio en la que se evaluó el desarrollo cognitivo de los sobrevivientes.

En total ingresaron al ECA 325 recién nacidos: 162 al grupo control y 163 al grupo intervenido.

Resultados

Eficacia

Se reportó una reducción en el riesgo de presentar déficit severo en el desarrollo mental y psicomotor (según escala de Bayley II) a los 18 - 22 meses de vida ($RR_{D.Mental}=0.70$, IC95 %: 0.47 - 1.06; $RR_{D.Psicomotor}: 0.70$, IC95 %: 0.46 - 1.06) en el grupo intervenido, en comparación al control. Además, una reducción del 33 % en el riesgo de ocurrencia de parálisis cerebral (IC95 %: 4 % - 53 %) en el grupo intervenido, frente a aquellos que recibieron terapia de soporte. Pese a ello, no se encontraron diferencias significativas en la ocurrencia de muerte o déficit severo a los 18 meses de vida ($RR_{muerte}=0.95$, IC95 %: 0.66 - 1.36. $RR_{d.severo}=0.74$, IC95 %: 0.51 - 1.09).

Seguridad

No se encontraron diferencias en la ocurrencia de eventos adversos en el grupo control y el grupo intervención (estancia hospitalaria, hipotensión persistente, tiempo de coagulación prolongado, arritmia cardíaca, neumonía, enterocolitis necrotizante o sepsis).

Azzopardi et al., 2014. “Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes” (Azzopardi et al., 2014).

En esta publicación se reportan los resultados de función neurocognitiva a los 6 - 7 años de seguimiento de los pacientes que ingresaron al estudio TOBY. De los 325 enrolados originalmente al estudio TOBY, 280 sobrevivieron hasta los 6 - 7 años (145 de; grupo hipotermia y 135 del grupo control).

Resultados

Se reportó una reducción del 41 % en el riesgo de parálisis cerebral a los 6 - 7 años de vida (IC95 %: 5 % - 63 %) entre los sobrevivientes del grupo intervenido con HT en comparación al grupo control.

No se encontraron diferencias en la ocurrencia de muerte (RR=0.95, IC95 %: 0.68 - 1.49) ni ceguera (RR=0.84, IC95 %: 0.05 - 13.17) a los 6-7 años de vida entre el grupo HT y el control.

Análisis crítico

El estudio TOBY es un ECA de alta calidad metodológica realizado en el Reino Unido con neonatos con EHI moderada a severa de 36 semanas o más de edad gestacional. Pese a que no encontró reducción del riesgo de muerte en los pacientes intervenidos, sí lo hizo en la reducción de déficit mental y psicomotor a los 18 meses de vida. Además, también reportó una reducción en los casos de parálisis cerebral en aquellos pacientes intervenido. Esto se resume en un efecto positivo de la intervención en la morbilidad generada por la EHI.

El estudio TOBY contó con una asignación mediante central telefónica lo que permite reducir diferencias sistemáticas entre los grupos evaluados. Pese a ello, presenta un alto riesgo de sesgo de realización y detección debido a la limitación inherente al no poder realizar cegamiento. No se reportaron pérdidas significativas en el seguimiento por lo que existe un bajo riesgo por desgaste. Finalmente, pese a que su resultado principal fue el indicador combinado muerte-discapacidad, no podría sospecharse la existencia de un sesgo de notificación puesto que los resultados reportados se ajustan a los planteados en el protocolo inicial.

A continuación, se describen las publicaciones correspondientes al estudio "*Randomized controlled trial of hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants*": NICHD TRIAL.

Shankaran et al., 2005. "Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy" (Shankaran et al., 2005)

Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico desarrollado en Estados Unidos de Norteamérica. El objetivo principal de este ECA fue probar si la hipotermia terapéutica iniciada dentro de las primeras 6 horas de vida y prologada durante 72 horas reduce el riesgo de muerte y compromiso moderado a severo del neurodesarrollo a los 18 - 22 meses de vida.

Ingresaron al ensayo infantes de 36 semanas o más de vida intrauterina con gasometría anormal en la primera hora de vida (pH igual o menos de 7 o déficit de base igual o menos a 16 mEq/L) o con antecedente de acontecimiento perinatal agudo y APGAR a los 10 minutos menor de 5 puntos o que requerían apoyo ventilatorio (evidencia de encefalopatía moderada a severa). Fueron excluidos aquellos con anomalías cromosómicas conocidas o congénitas mayores, peso menor a 1800 g, gasometría en la primera hora con pH inferior a 7.15 y un déficit de bases inferior a 10 mEq/L. Aquellos con diagnóstico de EHI moderada a severa fueron ingresados aleatoriamente al grupo intervención (72 horas de enfriamiento corporal total con temperatura esofágica objetivo

de 33.5°C y posterior recalentamiento lento) o el grupo control (normotermia: temperatura esofágica alrededor de 37.0°C).

El resultado primario fue ocurrencia de muerte o discapacidad moderada o severa a los 18 - 22 meses de edad corregida. Además, presentaban 7 objetivos secundarios, 3 evaluados al momento del alta (duración de estancia hospitalaria, frecuencia de fallo multiorgánico, tiempo de retiro de soporte) y 4 evaluados entre los 18 a 22 meses (muerte, discapacidad múltiple, epilepsia y rehospitalización).

En total ingresaron 208 infantes, 102 en el grupo hipotermia y 106 en el grupo control.

Resultados de interés

Eficacia

No se encontró diferencia en el riesgo de muerte a los 18 - 22 meses de vida (RR=0.68 IC95 % 0.44 - 1.05, p=0.08) entre los pacientes intervenidos y los controles. Tampoco se observaron diferencias en el desarrollo mental (RR=0.71, IC95 %: 0.43 - 1.17), psicomotor (RR=0.80, IC95%: 0.48 - 1.33), ocurrencia de parálisis cerebral (RR=0.68, IC95 %: 0.38 - 1.22), ceguera (RR=0.50, IC95 %: 0.17 - 1.44) y pérdida severa de audición (RR=0.54, IC95 %: 0.10 - 3.02) entre los intervenidos con HTCC y aquellos con solo terapia de soporte en el mismo periodo de tiempo.

Seguridad

No se encontraron diferencias significativas en la ocurrencia de eventos adversos entre los infantes tratados con HT y aquellos que no. Pese a ello, algunos eventos adversos se presentaron de manera más frecuente en el grupo de HT: hipotensión tratada con vasopresores (42 % en tratados vs 33 % en no tratados) e hipocalcemia (28 % en tratados vs 19 % en no tratados).

Shankaran et al., 2008. “Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy” (Shankaran et al., 2008)

En esta publicación se reportan otros resultados secundarios de seguridad y eficacia a 18 - 22 meses según la gravedad de EHI.

Resultados de interés

Eficacia

No se encontraron diferencias significativas a los 18 - 22 meses entre los pacientes con EHI severa tratados con HT y los controles en la ocurrencia de muerte (RR=0.80, IC95 %: 0.46 - 1.40), parálisis cerebral discapacitante (RR=0.70, IC95 %: 0.33 - 1.51), ni en el índice de desarrollo mental y psicomotor (RR=1.67, IC95 %: 0.43 - 6.56).

Seguridad

Se reportó que la ocurrencia de algunas disfunciones orgánicas durante el periodo neonatal estaba relacionada a la ocurrencia de muerte o disfunción severa. Esta relación fue significativa para las afectaciones pulmonares ($p=0.02$) y las afectaciones renales ($p=0.03$).

Shankaran et al., 2012. “Childhood Outcomes after Hypothermia for Neonatal Encephalopathy” (Shankaran et al., 2012)

Este estudio presentó los resultados de los participantes del estudio NICHD luego de 6 a 7 años de seguimiento. Su objetivo principal fue analizar la ocurrencia de muerte o CI menor de 70 puntos, además analizó la discapacidad severa y sus componentes.

De los 208 participantes originales, 190 fueron seguidos hasta los 6 - 7 años (97 de los 102 del grupo tratado con HTCC y 93 de los 106 del grupo control).

Resultados de interés

Se encontró una reducción de 34 % en el riesgo de muerte a los 6 - 7 años en aquellos sobrevivientes que recibieron HTCC frente a aquellos que solo recibieron terapia de soporte (IC95%: 3 % - 55 %). No encontraron diferencia significativa en el riesgo de ocurrencia de parálisis cerebral (RR=0.60, IC95 %: 0.31 - 1.18), discapacidad auditiva (RR=2.38, IC95 %: 0.26 - 22.2), ceguera bilateral (RR=0.37, IC95 %: 0.03 - 4.00) y convulsiones (RR=0.65, IC95 %: 0.25 - 1.68).

Análisis crítico

El estudio NICHD fue realizado en neonatos de 36 semanas o más de Estados Unidos de Norteamérica. Pese a que no encontraron resultados significativos de eficacia a los 18 - 22 meses, reportó una mayor ocurrencia de muerte o disfunción severa en aquellos que presentaban afecciones pulmonares y renales. Además, una reducción del riesgo de muerte a los 6 - 7 años en aquellos pacientes que fueron intervenidos con HTCC.

Al igual como los ECA evaluados previamente, la principal fuente de sesgo del estudio NICHD radica en la imposibilidad de cegamiento lo que reduce la confiabilidad de los resultados clínicos, pese a ello (y como se mencionó en los estudios previos), los investigadores protocolizaron la atención y supervisión de los participantes para evitar diferencias en su atención.

A continuación, se describen las publicaciones correspondientes al estudio “*Induced systemic hypothermia in asphyxiated new-born infants: a randomised, controlled, multicentre study*”: NEO.NEURO. NETWORK TRIAL

Simbruner et al., 2010. “Systemic Hypothermia After Neonatal Encephalopathy: Outcomes of neo.nEURO.network RCT” (Simbruner et al., 2010)

Este estudio fue un ECA multicéntrico realizado en países de Europa (Austria, Alemania, Dinamarca, Bélgica, Francia, Italia), Sudáfrica y Singapur. El objetivo principal de este ECA fue determinar si la inducción de HTCC a 33°C o 34°C en recién nacidos a término con HIE disminuye la proporción de muerte o sobrevida con discapacidad grave en comparación con los neonatos mantenidos con normotermia. Adicionalmente, busca comparar el beneficio de la HT en neonatos con EHI moderada o severa y la seguridad de la misma.

Ingresaron al estudio infantes con 36 semanas o más de vida intrauterina con evidencia de asfixia perinatal severa: 1) APGAR a los 10 minutos de 5 puntos o menos, 2) acidosis definida por un pH menor a 7 en una muestra de sangre de cordón umbilical o arterial en los primeros 60 minutos de vida, o 3) necesidad continua de reanimación incluyendo ventilación endotraqueal o con máscara a los 10 minutos de vida. Además, evidencia de encefalopatía moderada o severa diagnosticado por personal capacitado o evidencia de disfunción neurofisiológica moderada o severa mediante EEG o EEG_a. Por otra parte, se excluyeron aquellos infantes con: a) tiempo de vida mayor a 5.5 horas al momento de la aleatorización, b) infantes a quienes se les haya administrado dosis altas de anticonvulsivantes de forma profiláctica, c) infantes con anomalías congénitas mayores con mal pronóstico, d) presencia de ano imperforado, e) evidencia de traumatismo craneoencefálico o fractura de cráneo que haya causado hemorragia intracraneal importante, f) infantes con peso menor a 1800 g al nacer, g) perímetro cefálico menor al percentil 3 para edad gestacional si el peso y la longitud al nacer están en el percentil 3 o más, h) hemorragia severa i) infante moribundo.

A los infantes del grupo intervenido se les indujo hipotermia hasta una temperatura rectal promedio de 33.5°C (de 33°C a 34°C) durante 72 horas mediante colchones refrigerantes perfundidos con agua circulante a temperatura variable, posteriormente se les incrementó la temperatura de forma lenta (0.5°C por hora) hasta alcanzar 37°C. Al grupo control se le brindó los cuidados estándar de cuidados intensivos y se mantuvo a una temperatura rectal promedio de 37°C (de 36.5°C a 37.5°C).

El resultado primario de este ECA fue determinar la sobrevida a los 18 - 21 meses libre de discapacidad neurológica severa. La discapacidad neurológica severa fue definida como déficit neurológico con puntuación funcional de 3 a 5 según la definición de Palisano (Palisano et al., 1997). Además, se evaluaron como resultados secundarios los indicadores de forma independiente (muerte, discapacidad severa) y seguridad.

Ingresaron al estudio 125 pacientes, 53 del grupo intervenido con HTCC y 58 del grupo control.

Resultados de interés

Eficacia

De los 125 infantes enrolados inicialmente solo se pudo obtener los datos de 111 participantes para el seguimiento a los 18 - 21 meses. Se encontró una reducción de 85 % en la ocurrencia de parálisis cerebral discapacitante (IC95 %: 40 % - 96 %) entre el grupo intervenido con HTCC y el grupo control. No se encontró diferencia significativa en el riesgo de muerte entre los grupos de HTCC y control (RR=0.48, IC95 % 0.21 - 0.67). No se reportaron análisis para ceguera ni pérdida severa de audición debido a la baja incidencia del evento.

Resultados secundarios

Seguridad

Se encontró una menor ocurrencia de convulsiones diagnosticadas clínicamente en el grupo de HTCC durante el periodo de intervención (p=0.04). No se encontraron otras diferencias en la ocurrencia de eventos adversos entre el grupo intervenido con HTCC y el grupo control.

Análisis crítico

Este ECA realizada principalmente en países europeos planeaba enrolar 150 participantes (75 en el grupo HT, 75 en el grupo control) pero, debido a reportes que evidenciaban el efecto neuroprotector de HT, el comité de ética del estudio decidió interrumpir el ensayo por lo que el estudio culminó con solo 129 participantes: 64 en el grupo HT, 65 en el grupo control, esta interrupción en el proceso de enrolamiento puede generar un riesgo mayor de sesgo dado que el tamaño de muestra final no permite una potencia suficiente para encontrar diferencias entre los grupos evaluados.

Pese a que este ECA no encuentra impacto en la mortalidad por HTCC en pacientes con EHI moderada o severa si la encuentra en la morbilidad. Pese a ello, los resultados deben ser tomados con cautela debido a que al verse interrumpido sin completar el enrolamiento los resultados pueden verse inflados o sobreestimados.

V. DISCUSIÓN

El presente documento expone una síntesis de la mejor evidencia disponible a la fecha (24 de agosto de 2021) sobre la eficacia y seguridad de hipotermia terapéutica de cuerpo completo con mantas térmicas, en recién nacidos de 35 semanas o más con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa, utilizando como comparador el tratamiento de soporte estándar en las unidades de cuidados intensivos neonatales para este tipo de patologías, que es el procedimiento utilizado actualmente en el Servicio de UCI neonatal del HNERM.

En la presente evaluación se incluyeron trece documentos que responden a la PICO formulada: seis GPC que emiten recomendaciones para el tratamiento de recién nacidos con EHI (*American Heart Association (AHA)*, 2020; Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP), 2019; *Canadian Paediatric Society (CPS)*, 2018; Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), 2017; Ministerio de Sanidad, Servicio Social e Igualdad de España (MSSSI), 2015; y Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (MinSalud) - Colciencias, 2013) y siete artículos originales que presentan los resultados de cuatro ECA (Azzopardi et al., 2014, 2009; Shankaran et al., 2005, 2008, 2012; Simbruner et al., 2010; Thayyil et al., 2021).

Las seis GPC evaluadas consideran a la HT como el estándar de cuidado para reducir la mortalidad y discapacidad severa en recién nacidos con EHI moderada a severa. Dos GPC (CPS, 2018 y MSP, 2019) recomiendan el uso de HTCC debido a su mayor facilidad para el uso concomitante de equipo de electroencefalografía (EEG). La CPS limita su recomendación a centros que no cuenten previamente con equipos de HT puesto que afirman que la HTCC y la HTSC presentan eficacia similar. Pese a ello, estas recomendaciones no están basadas en evidencia de alta calidad sino principalmente en opiniones y experiencias clínicas de expertos en el campo. En ninguna de estas dos guías se recomienda un sistema de conducción del fluido refrigerante en específico (mantas o colchones).

Existe consenso entre las GPC sobre el uso de HT en recién nacidos con EHI moderada o severa de 36 semanas o más de edad gestacional, pero en infantes de menor edad gestacional (35 semanas o menos) hay opiniones disímiles. La AHA menciona que por debajo de 36 semanas de vida gestacional el impacto terapéutico no es claro. Cuatro de las seis GPC recomiendan el uso de HT en recién nacidos de 35 semanas o más con EHI moderada o severa (MSSSI, 2015; IMSS, 2017; CSP, 2018; y MSP, 2019). La CPS lo recomienda en neonatos de 35 a 36 semanas, pero solo bajo condiciones específicas. Solo la MSSSI, la MSP y el IMSS recomiendan el uso de HT en infantes con EHI de 35 semanas o más sin atenuantes, pero la evidencia en la que se basan es de baja calidad metodológica. Este último grupo de recomendaciones se basan principalmente en la RS de Jacobs del 2013 y Tagin del 2012 (Jacobs et al., 2013; Tagin et al., 2012). Ambos estudios presentan evidencia limitada sobre la población entre 35 y 36 semanas de edad gestacional; siendo la principal evidencia en la que se basan para este rango poblacional

dos estudios: el ECA piloto realizado por Eicher en 2005 que evaluaba HTCC y el estudio ICE, que es un ECA multicéntrico que evalúa la inducción de HT con paquetes de gel. Existe consenso entre las GPC evaluadas sobre el beneficio de la inducción de HT en recién nacidos a término (36 semanas o más de gestación) con EHI moderada a severa, mientras que, en neonatos entre las 35 y 36 semanas de gestación aún existen vacíos de evidencia que condicionan su aplicación. La mayoría de GPC sugieren que la implementación de HT debe ser realizada en base a protocolos similares a los utilizados en los ECA publicados. Sobre el método de inducción de HT, no se ha encontrado diferencias en la eficacia entre la HTCC y la HTSC, pero se sugiere el uso de HTCC en base a factores de costos y facilidad de acceso y solo en centros que no cuenten previamente con un equipo de HT.

Los cuatro ECA incluidos: HELIX (n=408), TOBY (n=325), NICHD (n=208) y neo.nEURO.network (n=125), evalúan la eficacia y seguridad de la HTCC con mantas en recién nacidos de 36 semanas o más de edad gestacional con EHI moderada o severa comparados con aquellos que reciben terapia de soporte estándar (control de signos vitales y tratamiento ante disfunciones orgánicas). El estudio NICHD encontró una reducción del 34 % en el riesgo de muerte en los intervenidos con HTCC a los 6 - 7 años de vida en comparación a aquellos que recibieron solo terapia de soporte. Tres ECA (TOBY, neo.nEURO.network, HELIX) encontraron reducción en el riesgo de presentar parálisis cerebral a los 18 a 22 meses de vida en el grupo tratado con HTCC en comparación al grupo control. Mientras que, solo el estudio TOBY encontró una reducción en el riesgo de presentar déficit severo en el desarrollo mental y psicomotor (según escala de Bayley II) a los 18 a 22 meses de vida. Ninguno de los ECA evaluados encontró reducción en el riesgo de muerte, ni de desarrollar déficit visual severo a los 18 - 22 meses de vida. Más aún, el estudio HELIX encontró un aumento del 35 % en el riesgo de muerte antes de los 18 meses de vida y un aumento del 50 % del riesgo de muerte antes del alta en aquellos neonatos que recibieron HTCC en comparación a quienes recibieron solo terapia de soporte.

Se observa una diferencia en los resultados de mortalidad obtenidos por el estudio HELIX en comparación al resto de los ECA (TOBY, NICHD y neo.nEURO.network), aunque esta diferencia no se encuentra en el resto de los resultados de eficacia. Esto podría estar relacionado al lugar donde se realizaron los ECA. El estudio HELIX fue desarrollado en países de ingresos medios y bajos (India, Sri Lanka y Bangladesh) mientras que el resto de ECA fueron realizados en países de altos ingresos (NICHD: EE.UU, TOBY: Reino Unido, neo.nEURO.network: varios países de Europa (Austria, Alemania, Dinamarca, Bélgica, Francia, Italia), Sudáfrica y Singapur). Esto se ve reflejado en variables como el peso de los recién nacidos (en promedio 500 g menor en los recién nacidos del estudio HELIX en comparación al promedio de los otros tres ECA), mayor porcentaje de recién nacidos con episodios convulsivos antes del enrolamiento (74 % en el estudio HELIX, mientras que en el resto de ECA ocurrió en alrededor del 50 %). Estos son indicios que nos hacen pensar que factores del entorno podrían modificar la efectividad de la intervención.

Por otro lado, el estudio HELIX encontró un aumento en el riesgo de desarrollar sangrado gástrico ($p < 0.001$), hipotensión persistente ($p = 0.007$), tiempo de coagulación prolongada ($p = 0.003$), arritmia cardíaca ($p = 0.03$), trombocitopenia severa ($p = 0.005$), y acidosis metabólica persistente ($p = 0.003$). Estos resultados nuevamente difieren con lo observado en los otros tres ECA, donde no hubo un aumento significativo en la ocurrencia de eventos adversos en el grupo intervenido. Esto refuerza la teoría que factores del entorno estarían afectando los resultados obtenidos por la intervención.

En conclusión, dada la alta carga de morbilidad y mortalidad que acarrea la EHI moderada o severa y la falta de equipos para el tratamiento específico en los servicios de neonatología de EsSalud, la implementación de equipos de HTCC con mantas térmicas pueden ayudar a reducir, principalmente, la morbilidad en recién nacidos con EHI moderada o severa si se aplica siguiendo los protocolos establecidos por los principales ECA. Tanto los ECA como las GPC apoyan el uso de HTCC en casos de EHI moderada o severa pero solo es claro su beneficio en el grupo de neonatos de 36 semanas o más de edad gestacional. En recién nacidos de menor edad gestacional (35 semanas o menos) no encontramos evidencia suficiente que sustente su uso. Además, los resultados obtenidos por la intervención pueden verse afectados por variables del entorno (peso al nacer, ocurrencia de convulsiones previa al enrolamiento) por lo que estos deben ser considerados al momento de evaluar si un paciente puede ser beneficiario o no por la intervención.

VI. CONCLUSIONES

- El objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de la hipotermia terapéutica de cuerpo completo con mantas térmicas en recién nacidos de 35 semanas o más de gestación, con asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa.
- Se identificaron seis GPC American Heart Association (AHA), 2020; Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP), 2019; Canadian Paediatric Society (CPS), 2018; Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), 2017; Ministerio de Sanidad, Servicio Social e Igualdad de España (MSSSI), 2015; y Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (MinSalud), 2013) y siete publicaciones de cuatro ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (HELIX: Thayyil et al., 2021; TOBY: Azzopardi et al., 2014, 2009; NICHD: Shankaran et al., 2012, 2008, 2005; y neo.nEURO.network: Simbruner et al., 2010).
- No existe evidencia de una mayor eficacia en el uso de HTCC frente a la HTSC. Pese a ello, en centros asistenciales que no han implementado aún un método de HT, las recomendaciones de las GPC indican que debería implementarse equipos de HTCC debido a su facilidad de uso, menor costo y facilidad de acceso para la utilización de otros equipos como el electroencefalograma.
- Entre las GPC, existe un consenso en que la aplicación de HTCC debe realizarse bajo protocolos similares a los utilizados en los principales ECA.
- La eficacia de la HTCC con mantas térmicas en infantes de 36 semanas o más de gestación con EIH moderada a severa es consistente en cuanto a la reducción de morbilidad, pero no en mortalidad. Los ECA más grandes en el tema han reportado beneficios clínicos, tanto en indicadores de desarrollo mental y psicomotor, como en ocurrencia de parálisis cerebral a los 18 - 22 meses y 6 - 7 años de vida.
- Pese a que uno de los ECA evaluados (HELIX) reporta mayor riesgo de muerte y ocurrencia de eventos adversos en los pacientes intervenidos con HTCC, esto se puede explicar debido a factores poblacionales que modificaron el efecto de la intervención.
- Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de equipos de HTCC con mantas térmicas en recién nacidos de 36 semanas o más de edad gestacional, con AP y EIH moderada o severa, según lo establecido en el Anexo N°1. Debido a la falta de evidencia, no se aprueba su uso en recién nacidos con menos de 36 semanas de edad gestacional. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda al equipo médico especialista de EsSalud revisar periódicamente el protocolo planteado para la implementación de HTCC con mantas térmicas con el fin de adecuarla a las nuevas consideraciones planteadas en los ECA. Además, se sugiere registrar a los pacientes que sean sometidos al tratamiento de HTCC con mantas térmicas y realizar un seguimiento post intervención para incrementar la evidencia sobre el tratamiento, principalmente por el riesgo de que factores socioeconómicos puedan afectar la eficacia de la intervención.

VIII. BIBLIOGRAFIA

- Abate, B. B., Bimerew, M., Gebremichael, B., Mengesha Kassie, A., Kassaw, M., Gebremeskel, T., & Bayih, W. A. (2021). Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *PLOS ONE*, *16*(2), e0247229. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247229>
- Aker, K., Støen, R., Eikenes, L., Martinez-Biarge, M., Nakken, I., Håberg, A. K., Gibikote, S., & Thomas, N. (2020). Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in India (THIN study): A randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, *105*(4), 405–411. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317311>
- Akisu, M., Huseyinov, A., Yalaz, M., Cetin, H., & Kultursay, N. (2003). Selective head cooling with hypothermia suppresses the generation of platelet-activating factor in cerebrospinal fluid of newborn infants with perinatal asphyxia. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, *69*(1), 45–50. [https://doi.org/10.1016/S0952-3278\(03\)00055-3](https://doi.org/10.1016/S0952-3278(03)00055-3)
- Akisu, M., Kumral, A., & Canpolat, F. E. (2018). Turkish neonatal society guideline on neonatal encephalopathy. *Turk Pediatri Arsivi*, *53*(6), 32–44. <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2018.01805>
- Alkharfy, T. M. (2013). Induced hypothermia to treat neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurosciences*, *18*(1), 18–26.
- Alves, E., & dos Santos, A. (2016). Influência da hipotermia terapêutica no desenvolvimento motor de recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica. *Rev Soc Bras Clin Med*, *14*(11), 145–150.
- Avila, J., Tavera, M., & Carrasco, M. (2013). *Mortalidad neonatal en el Perú y sus departamentos 2011 - 2012*.
- Aziz, K., Lee, H. C., Escobedo, M. B., Hoover, A. V., Kamath-Rayne, B. D., Kapadia, V. S., Magid, D. J., Niermeyer, S., Schmölder, G. M., Szyld, E., Weiner, G. M., Wyckoff, M. H., Yamada, N. K., & Zaichkin, J. (2020). Part 5: Neonatal Resuscitation: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, *142*(16_suppl_2), S524–S550. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000902>
- Azzopardi, D., Strohm, B., Marlow, N., Brocklehurst, P., Deierl, A., Eddama, O., Goodwin, J., Halliday, H. L., Juszczak, E., Kapellou, O., Levene, M., Linsell, L., Omar, O., Thoresen, M., Tusor, N., Whitelaw, A., & Edwards, A. D. (2014). Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes. *New England Journal of Medicine*, *371*(2), 140–149. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315788>
- Azzopardi, D. V., Strohm, B., Edwards, A. D., Dyet, L., Halliday, H. L., Juszczak, E., Kapellou, O., Levene, M., Marlow, N., Porter, E., Thoresen, M., Whitelaw, A., & Brocklehurst, P. (2009). Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. *New England Journal of Medicine*, *361*(14), 1349–1358. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0900854>
- Bharadwaj, S. K., & Vishnu Bhat, B. (2012). Therapeutic hypothermia using gel packs for term neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy in resource-limited settings: A randomized controlled trial. *Journal of Tropical Pediatrics*, *58*(5), 382–388. <https://doi.org/10.1093/tropej/fms005>
- Blanco, D., García-Alix, A., Valverde, E., Tenorio, V., Vento, M., & Cabañas, F. (2011a).

- Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. *Anales de Pediatría*, 75(5). <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.07.012>
- Blanco, D., García-Alix, A., Valverde, E., Tenorio, V., Vento, M., & Cabañas, F. (2011b). Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. *Anales de Pediatría*, 75(5). <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.07.012>
- Cao, C. Q., Li, Y. N., Yang, X. M., Gong, Y. G., Wang, F., & Li, W. G. (2015). Long-term clinical efficacy of mild hypothermia therapy in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A Meta analysis. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 17(2), 122–127. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2015.02.003>
- Catherine, R. C., Ballambattu, V. B., Adhisivam, B., Bharadwaj, S. K., & Palanivel, C. (2021). Effect of Therapeutic Hypothermia on the Outcome in Term Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy-A Randomized Controlled Trial. *Journal of Tropical Pediatrics*, 67(1), 1–6. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmaa073>
- Celik, Y., Atıcı, A., Gulasi, S., Okuyaz, C., Makharoblidze, K., & Sungur, M. A. (2016). Comparison of selective head cooling versus whole-body cooling. *Pediatrics International*, 58(1), 27–33. <https://doi.org/10.1111/ped.12747>
- Chalak, L., & Kaiser, J. (2007). Neonatal guideline hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *The Journal of the Arkansas Medical Society*, 104(4), 87–89. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17953198>
- Chen, X., Peng, W., Zhang, Z., Zhao, Q., Zhou, Y., Chen, L., & Pan, J. (2018). Efficacy and safety of selective brain hypothermia therapy on neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 30(11), 1046–1050. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.11.007>
- Cincinnati Sub-Zero Products. (2020). *BLANKETROL III: Manual de uso de unidades de hiper/hipotermia del modelo 233* (p. 76).
- DiCenso, A., Bayley, L., & Haynes, B. (2009). Accessing pre-appraised evidence: Fine-tuning the 5S model into a 6S model. In *Evidence-Based Nursing* (Vol. 12, Issue 4, pp. 99–101). Evid Based Nurs. <https://doi.org/10.1136/ebn.12.4.99-b>
- Edwards, A. D., Brocklehurst, P., Gunn, A. J., Halliday, H., Juszczak, E., Levene, M., Strohm, B., Thoresen, M., Whitelaw, A., & Azzopardi, D. (2010). Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ*, 340(feb09 3), c363–c363. <https://doi.org/10.1136/bmj.c363>
- Eicher, D. J., Wagner, C. L., Katikaneni, L. P., Hulsey, T. C., Bass, W. T., Kaufman, D. A., Horgan, M. J., Languani, S., Bhatia, J. J., Givelichian, L. M., Sankaran, K., & Yager, J. Y. (2005). Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: Efficacy outcomes. *Pediatric Neurology*, 32(1), 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2004.06.014>
- Fernandez, C., Ramirez, M., & Pachas, M. (2018). *Proyecto de implementación de hipotermia terapéutica en la unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM)*.
- Galvao, T. F., Silva, M. T., Marques, M. C., De Oliveira, N. D., & Pereira, M. G. (2013). Hypothermia for perinatal brain hypoxia-ischemia in different resource settings: A systematic review. *Journal of Tropical Pediatrics*, 59(6), 453–459. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmt047>
- García, A., & Alarcón, A. (2013). Hipotermia terapéutica en el recién nacido a término o

- casi término con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Anales de Pediatría Continuada*, 11(4), 212–217. [https://doi.org/10.1016/S1696-2818\(13\)70140-9](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(13)70140-9)
- Gluckman, P. D., Wyatt, J. S., Azzopardi, D., Ballard, R., Edwards, A. D., Ferriero, D. M., Polin, R. A., Robertson, C. M., Thoresen, M., Whitelaw, A., & Gunn, A. J. (2005). Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Multicentre randomised trial. *Lancet*, 365(9460), 663–670. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17946-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17946-X)
- Graham, E. M., Ruis, K. A., Hartman, A. L., Northington, F. J., & Fox, H. E. (2008). A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199(6), 587–595. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.06.094>
- Guideline Development Group of the Clinical Practice Guideline on Perinatal Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy in Newborns. (2015). *Clinical Practice Guidelines on Perinatal Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy on Newborns*. MSSSI and AQuAS.
- Gunn, A. J., Gluckman, P. D., & Gunn, T. R. (1998). Selective Head Cooling in Newborn Infants After Perinatal Asphyxia: A Safety Study. *Pediatrics*, 102(4), 885–892. <https://doi.org/10.1542/peds.102.4.885>
- HNERM. (2017). *Base de datos de la UCI neonatología 2015 - 2016*.
- Hunyadi-Anticević, S., Colak, Z., Funtak, I. L., Lukić, A., Filipović-Grcić, B., Tomljanović, B., Kniewald, H., Protić, A., Pandak, T., Poljaković, Z., Canadija, M., & European Resuscitation Council. (2011). [European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2010]. *Lijecnicki Vjesnik*, 133(1–2), 1–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21644273>
- INS. (2019). *Eficacia y seguridad de la hipotermia de alta tecnología en recién nacidos de 35 semanas a más con encefalopatía hipóxico- isquémica*.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. (2017). Diagnostico, tratamiento y pronóstico de la Encefalopatía Hipóxico- Isquémica. Guía de Evidencias y Recomendaciones. In *Catalogo Maestro de Guías de Practicas Clinicas IMSS:2017*.
- Jacobs, S. E., Berg, M., Hunt, R., Tarnow-Mordi, W. O., Inder, T. E., & Davis, P. G. (2013). Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2013, Issue 1). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003311.pub3>
- Jacobs, S. E., Morley, C. J., Inder, T. E., Stewart, M. J., Smith, K. R., McNamara, P. J., Wright, I. M. R., Kirpalani, H. M., Darlow, B. A., & Doyle, L. W. (2011). Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: A randomized controlled trial. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 165(8), 692–700. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.43>
- Jahn, N., & Kaisers, U. X. (2012). Targeted temperature management in critical care. Current 2011 recommendations. *Der Anaesthetist*, 61(6), 550–552. <https://doi.org/10.1007/s00101-012-2038-9>
- Lemyre, B., & Chau, V. (2018). Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatrics & Child Health*, 23(4), 285–291. <https://doi.org/10.1093/pch/pxy028>
- Madar, J., Roehr, C. C., Ainsworth, S., Ersdal, H., Morley, C., Rüdiger, M., Skåre, C., Szczapa, T., te Pas, A., Trevisanuto, D., Urlesberger, B., Wilkinson, D., & Wyllie, J. P. (2021). European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation*, 161, 291–326.

<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.014>

- Madden, L. K., Hill, M., May, T. L., Human, T., Guanci, M. M. K., Jacobi, J., Moreda, M. V., & Badjatia, N. (2017). The Implementation of Targeted Temperature Management: An Evidence-Based Guideline from the Neurocritical Care Society. *Neurocritical Care*, 27(3), 468–487. <https://doi.org/10.1007/s12028-017-0469-5>
- Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J. J., & Uceda Carrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación Niveles de Evidencia Clínica y Grados de Recomendación. *Rev. S. And. Traum. y Ort.*, 29(1), 59–72.
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2019). *Encefalopatía hipóxica isquémica del recién nacido*.
- Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias. (2013). *Guía de práctica clínica del recién nacido con asfixia perinatal* (Issue 07).
- Mohan, A., Renauld, J., & Donze, A. (2008). Hypothermia and hypoxic-ischemic encephalopathy: Guideline development using the best evidence. *Neonatal Network*, 27(4), 271–286.
- NICE. (2010). *Therapeutic hypothermia with intracorporeal temperature monitoring for hypoxic perinatal brain injury: Interventional procedures guidance*. <https://www.nice.org.uk/terms-and->
- Palisano, R., Rosenbaum, P., Walter, S., Russell, D., Wood, E., & Galuppi, B. (1997). Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 39(4), 214–223. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x>
- Pauliah, S. S., Shankaran, S., Wade, A., Cady, E. B., & Thayyil, S. (2013). Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 8(3), e58834. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058834>
- Perlman, J. M., Wyllie, J., Kattwinkel, J., Wyckoff, M. H., Aziz, K., Guinsburg, R., Kim, H.-S., Liley, H. G., Mildenhall, L., Simon, W. M., Szyld, E., Tamura, M., & Velaphi, S. (2015). Part 7: Neonatal Resuscitation. 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*, 132(16 suppl 1), S204–S241. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000276>
- Queensland Clinical Guidelines. (2018). *Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy (HIE)*. https://doi.org/10.1007/978-3-540-35280-8_1219
- Rizzotti, A., Bas, J., & Cuestas, E. (2010). [Efficacy and security of therapeutic hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy: a meta-analysis]. *Revista de La Facultad de Ciencias Médicas (Córdoba, Argentina)*, 67(1), 15–23.
- Sarkar, S., Donn, S. M., Bapuraj, J. R., Bhagat, I., & Barks, J. D. (2012). Distribution and severity of hypoxic-ischaemic lesions on brain MRI following therapeutic cooling: Selective head versus whole body cooling. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 97(5). <https://doi.org/10.1136/fetalneonatal-2011-300964>
- Schreglmann, M., Ground, A., Vollmer, B., & Johnson, M. J. (2020). Systematic review: long-term cognitive and behavioural outcomes of neonatal hypoxic–ischaemic encephalopathy in children without cerebral palsy. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 109(1), 20–30. <https://doi.org/10.1111/apa.14821>
- Schulzke, S. M., Rao, S., & Patole, S. K. (2007). A systematic review of cooling for

- neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy – are we there yet? *BMC Pediatrics*, 7(1), 30. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-7-30>
- Shah, P. S. (2010). Hypothermia: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 15(5), 238–246. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2010.02.003>
- Shah, P. S., Ohlsson, A., & Perlman, M. (2008). Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: Systematic review. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 63(2), 85–86. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000300470.41760.3b>
- Shankaran, S., Laptook, A. R., Ehrenkranz, R. A., Tyson, J. E., McDonald, S. A., Donovan, E. F., Fanaroff, A. A., Poole, W. K., Wright, L. L., Higgins, R. D., Finer, N. N., Carlo, W. A., Duara, S., Oh, W., Cotten, C. M., Stevenson, D. K., Stoll, B. J., Lemons, J. A., Guillet, R., & Jobe, A. H. (2005). Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. *New England Journal of Medicine*, 353(15), 1574–1584. <https://doi.org/10.1056/nejmcps050929>
- Shankaran, S., Laptook, A., Wright, L. L., Ehrenkranz, R. A., Donovan, E. F., Fanaroff, A. A., Stark, A. R., Tyson, J. E., Poole, K., Carlo, W. A., Lemons, J. A., Oh, W., Stoll, B. J., Papile, L. A., Bauer, C. R., Stevenson, D. K., Korones, S. B., & McDonald, S. (2002). Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: Animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics*, 110(2), 377–385. <https://doi.org/10.1542/peds.110.2.377>
- Shankaran, S., Pappas, A., Laptook, A. R., McDonald, S. A., Ehrenkranz, R. A., Tyson, J. E., Walsh, M., Goldberg, R. N., Higgins, R. D., & Das, A. (2008). Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 122(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0456>
- Shankaran, S., Pappas, A., McDonald, S. A., Vohr, B. R., Hintz, S. R., Yolton, K., Gustafson, K. E., Leach, T. M., Green, C., Bara, R., Huitema, C. M. P., Ehrenkranz, R. A., Tyson, J. E., Das, A., Hammond, J., Peralta-Carcelen, M., Evans, P. W., Heyne, R. J., Wilson-Costello, D. E., ... Higgins, R. D. (2012). Childhood Outcomes after Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. *New England Journal of Medicine*, 366(22), 2085–2092. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1112066>
- Shekelle, P. G., Woolf, S. H., Eccles, M., & Grimshaw, J. (1999). Developing guidelines. *BMJ*, 318(7183), 593–596. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7183.593>
- Simbruner, G., Mittal, R. A., Rohlmann, F., Mueche, R., Obladen, Schmitz, T., Muench, G., Flemmer, A., Knuepfer, M., Hanssler, L., Schaible, T., Teig, N., Pohlandt, F., Schloesser, R., Heckmann, M., Ahrens, P., Kirchner, L., Francois, A., Cooper, P. A., ... Greisen, G. (2010). Systemic Hypothermia after Neonatal Encephalopathy: Outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*, 126(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2441>
- Tagin, M. A., Woolcott, C. G., Vincer, M. J., Whyte, R. K., & Stinson, D. A. (2012). Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: An updated systematic review and meta-analysis. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 166(6), 558–566. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.1772>
- Takenouchi, T., Iwata, O., Nabetani, M., & Tamura, M. (2012). Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: JSPNM & MHLW Japan Working Group Practice Guidelines. *Brain and Development*, 34(2), 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.06.009>
- Thayyil, S., Pant, S., Montaldo, P., Shukla, D., Oliveira, V., Ivain, P., Bassett, P., Swamy, R., Mendoza, J., Moreno-Morales, M., Lally, P. J., Benakappa, N., Bandiya, P.,

- Shivarudhrappa, I., Somanna, J., Kantharajanna, U. B., Rajvanshi, A., Krishnappa, S., Joby, P. K., ... Shankaran, S. (2021). Hypothermia for moderate or severe neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries (HELIX): a randomised controlled trial in India, Sri Lanka, and Bangladesh. *The Lancet Global Health*, 9(9), e1273–e1285. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00264-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00264-3)
- Thomas, N., Abiramalatha, T., Bhat, V., Varanattu, M., Rao, S., Wazir, S., Lewis, L., Balakrishnan, U., Murki, S., Mittal, J., Dongara, A., Prashantha, Y. N., & Nimbalkar, S. (2018). Phase Changing Material for Therapeutic Hypothermia in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy — A Multi-centric Study. *Indian Pediatrics*, 55(3), 201–205. <https://doi.org/10.1007/s13312-018-1317-1>
- Thoresen, M. (2010). Patient selection and prognostication with hypothermia treatment. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 15(5), 247–252. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2010.05.008>
- Wu, L., Yi, B., Hu, Y., Ji, C., Zhang, T., & Wang, Y. (2012). The efficacy of hypothermia in hypoxic-ischemic encephalopathy at 18 mo or more. *Indian Journal of Pediatrics*, 79(10), 1342–1346. <https://doi.org/10.1007/s12098-011-0673-9>
- Zhang, W., Lu, M., Zhang, C., Zhang, R., Ou, X., Zhou, J., Li, Y., & Kang, Y. (2017). Therapeutic hypothermia increases the risk of cardiac arrhythmia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: A meta-analysis. *PLOS ONE*, 12(3), e0173006. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173006>
- Zhang, W., Ma, J., Danzeng, Q., Tang, Y., Lu, M., & Kang, Y. (2017). Safety of Moderate Hypothermia for Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-analysis. *Pediatric Neurology*, 74, 51–61. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.023>
- Zhou, W. H., Cheng, G. Q., Shao, X. M., Liu, X. Z., Shan, R. B., Zhuang, D. Y., Zhou, C. Le, Du, L. Z., Cao, Y., Yang, Q., & Wang, L. S. (2010). Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A multicenter randomized controlled trial in China. *Journal of Pediatrics*, 157(3). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.03.030>

IX. ANEXO

Anexo N° 1. Condiciones de uso

Los pacientes a ser intervenidos con la hipotermia terapéutica a cuerpo completo con mantas térmicas deben cumplir con los criterios descritos a continuación, los cuales deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la autorización de uso del dispositivo al jefe de su Servicio o Departamento.

Diagnóstico/condición de salud	Recién nacidos de 36 semanas o más de gestación, menos de 6 horas de vida, con asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa.
Grupo Etario	Recién nacidos con menos de 6 horas de vida.
Condición clínica del paciente elegible de ser tratado con hipotermia terapéutica a cuerpo completo	Pacientes con asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa. Además, los pacientes no deben tener ninguna de las siguientes condiciones: malformaciones congénitas mayores, cromosopatías incompatibles con la vida, retardo del crecimiento intrauterino (peso al nacer por debajo del percentil 10 para la edad gestacional), patologías quirúrgicas severas, o criterios de severidad (bradicardia mantenida, midriasis paralítica, ausencia de reflejo corneal).
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud de la tecnología	Diagnóstico de asfixia perinatal y diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica: Diagnóstico de asfixia perinatal: <ul style="list-style-type: none"> • APGAR menor de 5 a los 5 o 10 minutos. • Necesidad de reanimación cardiopulmonar. • Acidosis (pH menor 7). • Déficit de base menor de -12. Diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a severa, según escala de Thompson.
Presentar la siguiente información de seguimiento clínico a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses posintervención (consignar en la historia clínica)	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación neurológica (parálisis cerebral, epilepsia). • Evaluación neurosensorial (déficit visual o auditivo). • Evaluación del desarrollo cognitivo y psicomotor mediante test de Bailey. • Reporte de eventos adversos.

El médico solicitante de la tecnología hipotermia terapéutica a cuerpo completo con mantas térmicas debe pertenecer a la especialidad de neonatología de la Unidad de Cuidados Intensivos neonatales.

Establecimientos de salud de nivel III o superior.

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 29 de abril de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (Hypothermia, Induced[Mesh] OR Hypotherm*[tiab] OR Obm Brainz[tiab] OR Criticool[tiab] OR Blanketrol[tiab]) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR Hypoxia Ischem*[tiab] OR Ischemia-Hypoxi*[tiab] OR Hypoxic-Ischemic*[tiab] OR Encephalopath*[tiab] OR Asphyxia Neonatorum[Mesh] OR Asphyxia[tiab]) AND (Infant, Newborn[Mesh] OR Newborn*[tiab] OR New Born*[tiab] OR Neonat*[tiab] OR Preterm*[tiab] OR Pre Term*[tiab] OR Premature*[tiab])	2244
	#2 (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	1,457,594
	#3 #1 AND #2	307

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 29 de abril de 2021	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Hypothermia, Induced] explode all trees	930
	#2 Hypotherm*:ti,ab,kw	4293
	#3 "Obm Brainz":ti,ab,kw	0
	#4 Criticool:ti,ab,kw	1
	#5 Blanketrol:ti,ab,kw	14
	#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	4297
	#7 MeSH descriptor: [Hypoxia-Ischemia, Brain] explode all trees	217
	#8 (Hypoxi* NEAR/1 Ischem*):ti,ab,kw	717
	#9 Encephalopath*:ti,ab,kw	3409
	#10 MeSH descriptor: [Asphyxia Neonatorum] explode all trees	219
	#11 Asphyxia:ti,ab,kw	975
	#12 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	4344
	#13 MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees	16203
	#14 Newborn*:ti,ab,kw	28147
	#15 (New* NEAR/1 Born*):ti,ab,kw	403
	#16 Neonat*:ti,ab,kw	23031
	#17 Preterm*:ti,ab,kw	14168
	#18 (Pre NEAR/1 Term*):ti,ab,kw	425
	#19 Premature*:ti,ab,kw	20904
	#20 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	54159
	#21 #6 AND #12 AND #20	350

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 29 de abril de 2021		Resultado
Estrategia	#1	(MH Hypothermia, Induced OR Hypotherm\$ OR Hipotermi\$ OR Obm OR Criticool OR Blanketrol) AND (MH Hypoxia-Ischemia, Brain OR ((Hypoxia OR Hipoxia) AND (Ischem\$ OR Isquemia)) OR Encephalopath\$ OR Encefalopatia\$ OR MH Asphyxia Neonatorum OR Asphyxia OR Asfixia) [Words]	83