



# Guía de práctica clínica del recién nacido con asfixia perinatal

Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia

2013 - Guía No. 07

Centro Nacional de Investigación en Evidencia  
y Tecnologías en Salud CINETS



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud



© Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias

Guía de práctica clínica del recién nacido  
con asfixia perinatal - 2013 Guía No. 07

ISBN: 978-958-8838-04-5

Bogotá, Colombia

Abril de 2013

## **Nota legal**

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de los dispuesto en el numeral 13 de la convocatoria 500 del 2009 y la cláusula DECIMO TERCERA -PROPIEDAD INTELECTUAL “En el evento en que se llegaren a generar derechos de propiedad intelectual sobre los resultados que se obtengan o se pudieran obtener en el desarrollo de la presente convocatoria y del contrato de financiamiento resultante de ella, estos serán de COLCIENCIAS y del Ministerio de Salud y Protección Social” y de conformidad con el clausulado de los contratos suscritos para este efecto.



**MinSalud**

Ministerio de Salud  
y Protección Social

## **MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL**

*Alejandro Gaviria Uribe*

*Ministro de Salud y Protección Social*

*Fernando Ruiz Gómez*

*Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios*

*Norman Julio Muñoz Muñoz*

*Viceministro de Protección Social*

*Gerardo Burgos Bernal*

*Secretario General*



**DEPARTAMENTO ADMINISTRATIVO DE CIENCIA,  
TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN - COLCIENCIAS**

*Carlos Fonseca Zárate*

*Director General*

*Paula Marcela Arias Pulgarín*

*Subdirectora General*

*Arleys Cuesta Simanca*

*Secretario General*

*Alicia Rios Hurtado*

*Directora de Redes de Conocimiento*

*Carlos Caicedo Escobar*

*Director de Fomento a la Investigación*

*Vianney Motavita García*

*Gestora del Programa de Salud en Ciencia,  
Tecnología e Innovación*



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

## **INSTITUTO DE EVALUACIÓN TECNOLÓGICA EN SALUD**

*Héctor Eduardo Castro Jaramillo*

*Director Ejecutivo*

*Aurelio Mejía Mejía*

*Subdirector de Evaluación  
de Tecnologías en Salud*

*Iván Darío Flórez Gómez*

*Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica*

*Diana Esperanza Rivera Rodríguez*

*Subdirectora de Participación y Deliberación*

*Raquel Sofía Amaya Arias*

*Subdirección de Difusión y Comunicación*



## **Autores y colaboradores**

### ***DIRECCIÓN Y COORDINACIÓN***

#### ***Juan Gabriel Ruiz Peláez***

*Pontificia Universidad Javeriana  
Hospital Universitario San Ignacio  
Director General de las 6 Guías de Atención  
Integral del Recién Nacido  
Médico Pediatra y Magister en  
Epidemiología Clínica*

#### ***Rocío Romero Pradilla***

*Pontificia Universidad Javeriana  
Coordinadora General  
Médica Pediatra y Fellow de Neonatología*

#### ***Adriana Buitrago López***

*Pontificia Universidad Javeriana  
Coordinadora General (hasta septiembre  
de 2011)  
Enfermera licenciada y candidata a  
Maestría en Epidemiología*

## **Equipo desarrollador**

### ***EQUIPO METODOLÓGICO***

#### ***Germán Darío Briceño***

*Experto Metodológico  
Fundación Cardio Infantil  
Médico Pediatra y Magister en  
Epidemiología Clínica*

#### ***Juan Gabriel Ruiz Peláez***

*Experto metodológico y temático  
Pontificia Universidad Javeriana  
Médico Pediatra y Magister en  
Epidemiología Clínica*

#### ***Diana Barragán Bradford***

*Asistente metodológica y usuaria experta  
Pontificia Universidad Javeriana  
Médica General*

#### ***Margarita del Pilar Pedraza Galvis***

*Asistente Metodológica y Experta Temática  
Pontificia Universidad Javeriana  
Médica Pediatra y candidata a Maestría en  
Epidemiología Clínica*

#### ***Paula Carolina Guzmán Cruz***

*Asistente Metodológica y Experta Temática  
Pontificia Universidad Javeriana  
Médica Oncóloga Pediatra y candidata a  
Maestría en Epidemiología Clínica*

### ***EQUIPO TEMÁTICO***

#### ***Ana María Bertolotto Cepeda***

*Líder Temática  
Pontificia Universidad Javeriana  
Médica Neonatóloga*

#### ***Rocío Romero Pradilla***

*Experta Temática  
Pontificia Universidad Javeriana  
Médica Pediatra y Fellow de Neonatología*

*Eugenia Espinosa García*

*Experta Metodológica  
Sociedad Colombiana de Pediatría  
Hospital Militar Central  
Médica Neuróloga Pediatra*

*Javier Cristo Colmenares*

*Experto temático  
Asociación Colombiana de Neonatología  
Médico Neonatólogo*

*Isabel Cristina Coca Cifuentes*

*Experta temática  
Pontificia Universidad Javeriana  
Médica Neonatóloga*

*Adriana Acuña Castrillón*

*Experta temática  
Asociación Colombiana de Neonatología  
Médica Neonatóloga*

#### *EQUIPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA*

*Darío Londoño Trujillo*

*Coordinador  
Pontificia Universidad Javeriana  
Médico Internista Neumólogo, Magister en  
Epidemiología Clínica y Economía Clínica*

*Alejandra Tabora Restrepo*

*Asistente  
Pontificia Universidad Javeriana  
Administradora en Salud, Magister  
en Salud Pública y Especialización  
en Economía*

*Ludy Alexandra Parada Vargas*

*Asistente  
Pontificia Universidad Javeriana  
Administradora de Empresas y Magister en  
Economía*

#### *EQUIPO DE IMPLEMENTACIÓN*

*Natalia Sánchez Díaz*

*Pontificia Universidad Javeriana  
Desarrollador  
Médica General, Residente de Psiquiatría y  
Magister en Salud Pública Internacional*

*Andrés Duarte Osorio*

*Pontificia Universidad Javeriana  
Desarrollador  
Médico Familiar y candidato a Maestría en  
Epidemiología Clínica*

#### *BIOESTADÍSTICA*

*Martín Rondón Sepúlveda*

*Pontificia Universidad Javeriana  
Bioestadística  
Estadístico y Magister en Bioestadística*

#### *EQUIPO DE SOPORTE*

##### *ADMINISTRATIVO*

*Carlos Gómez Restrepo*

*Pontificia Universidad Javeriana  
Gerencia General*

*Jenny Severiche Báez*

*Pontificia Universidad Javeriana  
Asistente de gerencia*

*Marisol Machetá Rico*

*Pontificia Universidad Javeriana  
Asistente de gerencia*

#### *EQUIPO DE COORDINACIÓN*

##### *METODOLÓGICA*

*Juan Gabriel Ruiz Peláez*

*Pontificia Universidad Javeriana*

*Carlos Gómez Restrepo*

*Pontificia Universidad Javeriana*

*Juan Carlos Villar Centeno*

*Fundación Cardio Infantil*

*Ana María De la Hoz Bradford*

*Pontificia Universidad Javeriana*

*Rocío Romero Pradilla*

*Pontificia Universidad Javeriana*

*EQUIPO DE COORDINACIÓN GENERAL  
ALIANZA CINETS*

*Carlos Gómez Restrepo  
Pontificia Universidad Javeriana  
Rodrigo Pardo Turriago  
Universidad Nacional de Colombia  
Luz Helena Lugo Agudelo  
Universidad de Antioquia*

*REVISORES EXTERNOS*

*Anggie Ramírez Moreira  
Investigadora Asociada  
Fundación IHCAI y Red Cochrane Regional  
de América Central y el Caribe*

## Fuente de financiación

El desarrollo de la presente guía fue financiado por el Ministerio de la Salud y Protección social y el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación COLCIENCIAS, mediante Contrato No. 126 de 2010 suscrito con la Pontificia Universidad Javeriana.

## Derechos de autor

De acuerdo con el artículo 20 de la ley 23 de 1982, los derechos patrimoniales de esta obra pertenecen al Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación COLCIENCIAS (institución que otorgó el apoyo económico y realizó la supervisión de su ejecución) y al Ministerio de Salud y Protección Social (institución que diseñó los lineamientos generales para la elaboración de Guías de Atención Integral en el País), sin perjuicio de los derechos morales a los que haya lugar de acuerdo con el artículo 30 de la misma ley.

Esta guía hace parte de un grupo de Guías de Atención Integral basadas en evidencia que incorporan consideraciones económicas y de implementabilidad en el contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano, que se desarrollaron por iniciativa del Ministerio de la Salud y Protección Social en temas prioritarios y de alta prevalencia en el país.

## Declaración de independencia editorial

El trabajo científico de investigación y la elaboración de las recomendaciones incluidas en el presente documento fue realizado de manera independiente por el Grupo Desarrollador de Guías de la Pontificia Universidad Javeriana. Las entidades financiadoras realizaron un seguimiento a la elaboración del presente documento garantizando la libertad no condicionada de los contenidos de la guía.

Todos los miembros del Grupo Desarrollador, participantes directos de los procesos de desarrollo, y las personas que participaron en la revisión externa realizaron la declaración de conflictos de interés.

## Plan de actualización de la Guía

Se recomienda a las entidades financiadoras realizar procesos formales de revisión y actualización de la presente GPC según sea requerido. A pesar de que no existe consenso sobre el tiempo que debe transcurrir para la actualización de una GPC, y que este depende de la evidencia o información que base sus recomendaciones, el GDG recomienda que los contenidos de las guías sean revisados, para verificar su vigencia o necesidad de actualización al menos al cabo de 3 años a partir de la fecha de publicación del presente documento.

## Contenido

Fuente de financiación.....	9
Derechos de autor.....	9
Declaración de independencia editorial.....	9
Plan de actualización de la Guía.....	10
Siglas y acrónimos.....	15
Presentación general de las Guías de Atención Integral.....	17
Definición y actualización del plan de beneficios: Evaluación de tecnología.....	18
Aseguramiento de la calidad Basado en evidencia. Guías de atención Integral (GAI).....	20
<b>Sección 1. Guía de Práctica Clínica.....</b>	<b>23</b>
<b>1. Resumen ejecutivo.....</b>	<b>24</b>
1.1. Introducción.....	24
1.2. Alcance y objetivos.....	25
1.3. Metodología.....	27
1.4. Recomendaciones.....	30
1.5. Referencias Bibliográficas.....	42
<b>2. Introducción.....</b>	<b>43</b>
2.1 Conceptualización.....	43
2.2 Situación a nivel mundial.....	44
2.3 Situación en América Latina y el Caribe.....	45
2.4 Justificación: Por qué hacer Guías de Atención Integral basadas en evidencia para el manejo del recién nacido con asfixia perinatal.....	45
2.5 Referencias Bibliográficas.....	46
<b>3. Alcance y objetivos.....</b>	<b>48</b>
3.1. Tipo de Guía y Alcance.....	48
3.2. Propósitos.....	48
3.3. Objetivo General.....	49
3.4. Objetivos Específicos.....	49
3.5. Población Blanco.....	50
3.6. Usuarios.....	50

3.7	Ámbito asistencial.....	50
<b>4.</b>	<b>Metodología .....</b>	<b>51</b>
4.1	Marco conceptual .....	51
4.2	Aspectos generales .....	51
4.3	Aspectos específicos: Generación de las Guías de práctica clínica basadas en evidencia.....	62
4.4.	Referencias Bibliográficas .....	81
<b>5.</b>	<b>Recomendaciones.....</b>	<b>82</b>
5.1	Tópico 1 Sospecha y diagnóstico de Asfixia Perinatal .....	82
5.2	Tópico 2. Manejo general del recién nacido con Asfixia Perinatal.....	105
5.3	Tópico 3. Manejo específico del recién nacido a término con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) secundaria a asfixia perinatal (AP).....	127
<b>Sección 2. Análisis Económico .....</b>		<b>144</b>
<b>Costo Efectividad del tamizaje con frotis rectovaginal para detectar streptococo a las 35-37 semanas de gestación y tratamiento antibiótico intraparto .....</b>		<b>145</b>
<b>(1.1) Resumen .....</b>		<b>146</b>
<b>1. (1.1) Pregunta económica .....</b>		<b>147</b>
<b>2. (1.1) Objetivos.....</b>		<b>149</b>
<b>3. (1.1) Revisión de la evidencia económica.....</b>		<b>150</b>
3.1.	(1.1.1) Bases de datos utilizadas en la búsqueda.....	150
3.2.	(1.1.1) Estrategia de búsqueda.....	150
3.3.	(1.1.1) Resumen y discusión de la evidencia económica.....	161
<b>4. (1.1) Metodología.....</b>		<b>162</b>
4.1.	(1.1.1) Tipo de evaluación económica.....	162
4.2.	(1.1.1) Población objeto de estudio.....	162
4.3.	(1.1.1) Comparadores.....	162
4.4.	(1.1.1) Desenlaces .....	163
4.5.	(1.1.1) Perspectiva.....	163
4.6.	(1.1.1) Horizonte de tiempo .....	163
4.7.	(1.1.1) Efectividad.....	163
4.8.	(1.1.1) Información sobre efectividad y seguridad .....	164
4.9.	(1.1.1) Uso de recursos y costos .....	165

4.10. (1.1.1) Incertidumbre en costos.....	169
4.11. (1.1.1) Tasa de descuento .....	169
4.12. (1.1.1) Modelamiento.....	169
<b>5. (1.1) Resultados .....</b>	<b>171</b>
5.1. (1.1.1) Costos.....	172
5.2. (1.1.1) Efectividad.....	175
5.3. (1.1.1) Relación Costo-Efectividad.....	176
5.4. (1.1.1) Resultados del análisis de sensibilidad.....	177
<b>6. (1.1) Discusión.....</b>	<b>178</b>
6.1. (1.1.1) Resumen de resultados.....	178
6.2. (1.1.1) Limitaciones del estudio .....	178
6.3. (1.1.1) Futuras investigaciones.....	179
<b>7. (1.1) Conclusiones .....</b>	<b>179</b>
<b>Referencias .....</b>	<b>180</b>
<b>Sección 3. Guía de Implementación .....</b>	<b>182</b>
1. Introducción .....	183
2. Definición de términos utilizados referentes a implementación.....	184
3. Objetivos .....	185
4. Alcance.....	185
5. Identificación de barreras y facilitadores .....	186
6. Factores críticos de éxito para la implementación de la GAI del recién nacido con asfixia.....	189
7. Esquema resumido de las fases y estrategias del plan de implementación.....	191
8. Incentivos para la implementación de las GAI.....	194
9. Tablero de indicadores de seguimiento (de gestión y clínico) de la implementación de la GAI para la atención integral del recién nacido con asfixia:.....	195
<b>Anexos .....</b>	<b>198</b>
Análisis de decisiones de pruebas diagnósticas para sospecha de asfixia en recién nacidos a término.....	198

Anexo evaluación evidencia.....	208
Anexo perfiles de evidencia Grade.....	221
CAPÍTULO 1: Formulación de problemas – Protocolos de revisión.....	225
Anexo tablas de evidencia.....	267

## Siglas y acrónimos

- AAP.** Academia Americana de Pediatría
- ACOG.** Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia
- AHA.** American Heart Association
- AP.** Asfixia perinatal
- ATC.** Código Anatómico, Terapéutico y Químico
- AVAC.** Años de vida ajustados por calidad
- CIDI.** Centro de Investigación para el Desarrollo y la Innovación
- CINETS.** Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud
- CKMB.** Creatina Kinasa Fracción MB (miocárdica)
- CRES.** Comisión de Regulación en Salud
- CUM.** Código Único de Medicamento
- DECB.** Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística
- EAPB.** Empresa administradora de planes de beneficios
- EHI.** Encefalopatía hipóxico-isquémica
- GAI.** Guías de atención integral
- GDG.** Grupo desarrollador de la guía
- GPC.** Guía de práctica clínica
- GRADE.** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
- GRD.** Grupo desarrollador de Guía
- IECS.** Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
- INVIMA.** Instituto Nacional de vigilancia de Medicamentos y Alimentos
- ISS.** Instituto de Seguros Sociales
- MBE.** Medicina basada en la evidencia
- NICE.** National Institute for Clinical Excellence
- OMS.** Organización Mundial de la Salud
- OPS.** Organización Panamericana de la Salud
- OR.** *odds ratio*
- PC.** Parálisis cerebral
- PECOT-R.** Pacientes, exposición, comparador, desenlaces, tiempo y recursos
- POS.** Plan obligatorio de salud
- PPP.** Paridad de poder adquisitivo
- QALY.** *Quality adjusted life years*
- RCUI.** Razón de costo utilidad incremental
- RNB.** Renta nacional bruta

**SGSSS.** Sistema General de Seguridad Social en Salud  
**SIC.** Sistema de Información para la Calidad  
**SISMED.** Sistema de información de Precios de Medicamentos  
**SISPRO.** Sistema Integral de Información de la Protección Social  
**SMLDV.** Salario mínimo legal diario vigente  
**SOGC.** Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad  
**TIC.** Tecnologías de la información y la comunicación  
**TRM.** Tasa representativa del mercado  
**UPC.** Unidad de pago por capitación

## Presentación general de las Guías de Atención Integral

El Sistema General de Salud y Seguridad Social (SGSSS) colombiano, que ha sido un gigantesco paso positivo en busca de la satisfacción apropiada, justa y equitativa de las necesidades en salud de todos los habitantes del país, enfrenta una grave crisis de sostenibilidad.

La demanda de atención en salud siempre parece exceder la cantidad de recursos disponibles para satisfacerla. Este postulado es válido en todas las sociedades, aún en los países clasificados como de altos ingresos. Para intentar hacer que un sistema de prestación de servicios de salud sea viable es indispensable asegurar el recaudo y administración apropiada de los recursos financieros que soporten la inversión y el funcionamiento de las estructuras y procesos de atención sanitaria. Esta condición es necesaria, más no suficiente; alcanzar algún punto de equilibrio del sistema implica no solo que el aporte y flujo de recursos sea suficiente, oportuno y adecuado, sino que además el gasto y la inversión sean razonables, eficientes y proporcionados a los recursos disponibles.

Aún en circunstancias en las cuales se optimice el recaudo, se maximicen las fuentes de financiación, se contenga y racionalice el costo administrativo y se minimice el desperdicio administrativo y las pérdidas por corrupción, los recursos disponibles nunca son suficientes para atender todas las demandas y expectativas de salud de toda la población, usando todas las alternativas de manejo viables y eventualmente disponibles.

Por tanto, en cualquier sociedad es necesario racionalizar el gasto asistencial, priorizar y regular el acceso a y el uso de intervenciones, empleando no solamente criterios de eficacia y seguridad, sino de eficiencia en el momento de seleccionar y dispensar intervenciones sanitarias, tanto a nivel de cuidados personales de salud (clínicos) como de intervenciones poblacionales o ambientales. Estos criterios deben aplicarse a todo el espectro de la atención en salud: tamización y diagnóstico, promoción de la salud y prevención primaria, prevención secundaria, terciaria y rehabilitación y deben abarcar todos los niveles de complejidad de atención, desde el primario hasta los niveles de mas alta tecnología.

En el contexto de un sistema administrativo y de financiación de salud sano y racional, la mayor proporción del gasto en atención sanitaria está representada por el proceso de cuidados individuales de salud (atención clínica): visitas médicas, atenciones de urgencias y hospitalarias y ordenamiento y administración de pruebas paraclínicas e intervenciones profilácticas, terapéuticas, paliativas o de rehabilitación. El profesional clínico de la salud es quien evalúa la información relacionada con el demandante del servicio sanitario (el paciente) y con base en dicha información y en sus conocimientos y habilidades, toma decisiones de manejo (ordena y realiza exámenes, tratamientos, intervenciones quirúrgicas, etc.) que implican costos y consumo de recursos.

En resumen, el clínico que atiende pacientes es el ordenador y regulador primario de una proporción muy importante del gasto en salud. Esa condición hace que en momentos de crisis de sostenibilidad del sistema, controlar al clínico y a la actividad clínica se considere como una opción primaria de contención del gasto en salud.

Así, en Colombia entre los años 2008 y 2009 la idea que se ventiló fue disminuir el gasto en salud, limitando el número y la variedad de intervenciones diagnósticas y terapéuticas que podían ser administradas a los derechohabientes y beneficiarios del SGSSS, a través de una normatización, regulación y auditoría de la actividad del clínico. Se propuso la generación de “pautas de manejo” que restringieran el espectro de las opciones de manejo clínicas, uniformaran la actividad clínica y contuvieran el gasto, a través de un sistema fundamentalmente de penalización (por ejemplo económica) al clínico que en el libre ejercicio de su autonomía profesional e intentando ofrecer la mejor alternativa de manejo a su paciente, se saliera de la “pauta”.

La propuesta generó un amplio debate que llevó a la emergencia de un consenso: controlar el gasto en salud a expensas de la calidad de la atención no es una opción aceptable para la sociedad colombiana. El problema de contención de costos entonces debe enmarcarse dentro de la necesidad y la exigencia de asegurar la calidad de la atención en salud.

Pero entonces, ¿Cuáles son las alternativas para enfrentar el problema de racionalizar el gasto, mantener o mejorar la cobertura y no comprometer y por el contrario mantener y mejorar la calidad de los procesos de atención en salud?

Hay que abordar al menos dos frentes con opciones que no son mutuamente excluyentes sino complementarias: definir las intervenciones y alternativas disponibles en el plan de beneficios del SGSSS (*evaluación de tecnología*) y hacer aseguramiento de la calidad de los procesos asistenciales (*aseguramiento de calidad – Guías de Práctica Clínica*).

## Definición y actualización del plan de beneficios:

### Evaluación de tecnología.

No todas las intervenciones y tecnologías disponibles pueden y deben ser puestas a disposición de profesionales de la salud y pacientes. Sus indicaciones, condiciones de uso y control de calidad deben estar cuidadosamente evaluadas, descritas y reguladas. Un plan de beneficios (inventario de intervenciones y tecnologías disponibles, utilizables y financiables por un sistema de salud) debe tener criterios claros y explícitos para definir que se incluye, cuando, cómo, bajo que circunstancias y con que

indicaciones y limitaciones. También debe tener criterios para no incluir o proceder a excluir tecnologías obsoletas, ineficientes o peligrosas. La evaluación de tecnologías sanitarias es una herramienta que permite estudiar, describir y comprender las características, efectos, implicaciones y consumo de recursos asociados con el empleo de intervenciones o tecnologías específicas.

Un aspecto importante, no solo de la racionalización del gasto en salud sino del alcance y efectividad de la atención sanitaria es la definición, actualización y mantenimiento de un plan de beneficios. Son al menos, dos los tipos de consideraciones que deberían regular la definición y actualización de las intervenciones incluidas o excluidas de los procesos de atención en salud del SGSSS: eficiencia productiva y eficiencia distributiva.

*Eficiencia Productiva:* El SGSSS debería incluir en su plan de beneficios solamente intervenciones con probada eficacia y seguridad, sin importar si se trata de los componentes del Plan Obligatorio en Salud (POS) o de intervenciones no incluidas en el POS, que eventualmente son dispensadas en casos especiales y financiadas por el Fondo de Solidaridad y Garantía del sistema general de seguridad en salud (FOSYGA). En el caso de la existencia de más de una alternativa para el manejo de un problema determinado, se debe privilegiar la opción más costo-efectiva (eficiencia productiva).

*Eficiencia distributiva:* Los diferentes problemas de salud contribuyen de manera diferencial a la carga de enfermedad global, y la vulnerabilidad, y las necesidades de diferentes grupos etarios o subpoblaciones definidas por características sociodemográficas o perfiles de riesgo, son distintas. Esto obliga a priorizar y elegir entre problemas de salud a la hora de asignar recursos específicos (eficiencia distributiva).

En conclusión, la información adecuada para toma de decisiones sobre inclusiones en el plan de beneficios, con criterios de eficiencia tanto productiva (la mejor manera de dispensar un cuidado de salud específico) como distributiva (la asignación racional de recursos a problemas de salud que compiten entre sí, que maximice el impacto sobre la salud por unidad de recurso invertido) debe venir primariamente de evaluaciones formales de tecnología, que además de estimar la eficacia, efectividad, seguridad, factibilidad y sostenibilidad de una intervención o tecnología sanitaria hagan una evaluación económica completa de costos y consecuencias.

Las evaluaciones de tecnología permiten comprender y comparar la indicación y conveniencia del uso de intervenciones o tecnologías específicas, pero no modelan la práctica clínica ni permiten asegurar su calidad y eficiencia. En contraste y como se describe más adelante, el ejercicio de desarrollo e implementación de Guías de Atención Integral (GAI), basadas en evidencia sí puede modelar la práctica clínica. Las GAI son herramientas de mejoramiento de calidad de atención, pero no informan al tomador

de decisiones sobre la conveniencia de incluir intervenciones en un plan de beneficios. Es muy importante no confundir las GAI con los procesos de evaluación de tecnología. Las GAI no evalúan tecnologías ni deben usarse como sustitutos de evaluaciones tecnológicas y económicas, para por ejemplo, definir inclusiones de diferentes alternativas en los planes de beneficios del SGSSS.

## Aseguramiento de la calidad Basado en evidencia: Guías de atención Integral (GAI).

La propuesta de controlar el gasto en salud restringiendo la actividad clínica mediante la promulgación de “pautas de manejo” rígidas y la coartación de la autonomía clínica no es particular de Colombia. En la segunda mitad del siglo 20, en el período posterior a la segunda guerra mundial, en Europa occidental, Norteamérica (EUA y Canadá) y en alguna medida Japón se experimentó un incremento exponencial del gasto en salud, con la percepción de que los resultados no mejoraban proporcionalmente. La primera reacción en la mayoría de estas naciones fue la contención de costos, a cualquier precio. Rápidamente se cayó en cuenta de que una contención indiscriminada de costos usualmente afectaba la calidad de los procesos asistenciales y aumentaba el riesgo de desenlaces desfavorables. Eventualmente el supuesto ahorro se perdía al tener que gastar para manejar las complicaciones o secuelas no evitadas.

Dado que la simple restricción del gasto no parecía funcionar y más bien avalaba el aforismo popular de que “lo barato sale caro”, la actividad se centró en mejorar la calidad de los procesos asistenciales, para que los buenos desenlaces justificaran el ya incrementado gasto en salud. Esta etapa del aseguramiento de calidad y mejoría de la eficiencia se centró en “hacer bien las cosas”, es decir protocolizar y describir cuidadosamente los procesos asistenciales y procurar que los profesionales de la salud siguieran dichos protocolos y procesos estandarizados.

“Hacer bien las cosas” probó no ser suficiente. De poco servía que los procesos asistenciales se apegaran rigurosamente a normas y directrices, si esto no se traducía en mejores desenlaces en salud. La reacción, que llegó a su máximo en la década de 1980 se centró en “hacer las cosas beneficiosas”. Sin importar el rigor del proceso, cualquier método que se asocie a buenos resultados, debe ser utilizado.

Juzgar la calidad con base en los desenlaces en salud puede producir comparaciones inadecuadas y de hecho, disminuir la calidad asistencial. Si por ejemplo, el hospital A tiene mortalidad mas baja en manejo de revascularización miocárdica que el hospital B, su calidad asistencial no necesariamente es mejor. Otras explicaciones (por ejemplo, el perfil de riesgo de la población servida por el hospital B es peor), pueden ser correctas. La forma de evaluar no sesgadamente la efectividad comparativa de diferentes intervenciones es la experimentación científica empírica. Los resultados de experimentos

aleatorios controlados adecuadamente diseñados y conducidos permiten estimar de forma no sesgada que cosas “son más beneficiosas”.

La propuesta contemporánea de evaluación y aseguramiento de calidad se centra entonces en “hacer bien” (respetar cuidadosamente los procesos y procedimientos) las cosas que “hacen bien” (intervenciones con evidencia científica de que hacen más beneficio que daño). Esta aproximación se describe como “aseguramiento de calidad basado en evidencia” y una de sus principales herramientas es la generación e implementación de guías de práctica clínica basadas en evidencia. Las presentes GAI pertenecen a esta categoría de herramientas poderosas de aseguramiento de calidad asistencial y auto regulación profesional del personal sanitario. En la medida que reducen la variabilidad indeseada en el manejo de condiciones clínicas específicas y promueven la utilización de estrategias asistenciales e intervenciones con evidencia científica sobre su efectividad y seguridad, no solamente mejoran la calidad de atención y eventualmente los desenlaces en salud, sino que deben contribuir significativamente, sino a la reducción del gasto en salud, a la mejoría significativa de la eficiencia productiva del sistema.

La presente guía y los otros procesos y productos relacionados que ahora presentamos, requirieron del trabajo conjunto de la Pontificia Universidad Javeriana, la Universidad Nacional de Colombia y la Universidad de Antioquia que constituyeron la Alianza CINETS (Centro Nacional de Investigación en Evaluación de Tecnologías en Salud). También se contó con la participación activa, dedicada y generosa de expertos temáticos designados como representantes de las dos principales y más influyentes asociaciones médicas profesionales relacionadas con el manejo de los recién nacidos en Colombia: la Sociedad Colombiana de Pediatría (SCP) y la Asociación Colombiana de Neonatología (ACN). Este trabajo representa entonces el fruto del mejor esfuerzo de los estamentos académicos (Universidades de la Alianza CINETS) y profesionales (SCP y ACN), con la financiación y apoyo del estado colombiano (Ministerio de Salud y Colciencias) para ofrecer un producto de que permita hacer un aseguramiento de la calidad de la atención en salud de las principales situaciones y patologías por las cuales los recién nacidos colombianos requieren y demandan atención clínica.

Juan Gabriel Ruiz P.

Director General de las 6 GAI de Recién Nacidos  
Pontificia Universidad Javeriana

Carlos Gómez-Restrepo Director Proyecto GAI Pontificia Universidad Javeriana	Rodrigo Pardo Turriago Director Proyecto GAI Universidad Nacional de Colombia	Luz Helena Lugo Directora Proyecto GAI Universidad de Antioquia
--	--	---



# **Sección 1.**

# **Guía de Práctica Clínica**

## 1. Resumen ejecutivo

### 1.1. Introducción

La asfixia perinatal (AP) es la condición en la cual se presenta una alteración grave en el intercambio gaseoso del recién nacido como consecuencia de diferentes noxas bien sea durante el trabajo de parto, el parto o los primeros minutos posteriores al nacimiento. Clásicamente la asfixia perinatal produce hipoxemia grave con alteración importante del equilibrio ácido-básico del neonato. En los supervivientes a la asfixia moderada y severa la principal secuela es la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) que se manifiesta de forma temprana y puede dejar secuelas de gravedad variable a mediano y largo plazo.

Así mismo, la AP puede producir compromiso inmediato de múltiples sistemas, principalmente cardio-respiratorio y renal, e incluso llevar a la muerte por falla multisistémica. En recién nacidos prematuros, el riesgo de alteraciones neurológicas severas es mayor cuando hay asfixia perinatal.

El diagnóstico de asfixia perinatal se basa en diferentes criterios que incluyen evidencia de depresión cardio-respiratoria, acidemia (definida como hallazgo de pH en sangre arterial menor de 7 o base exceso mayor de 12 mmol/L), pobre vitalidad postnatal (Apgar bajo a los 5 minutos) y evidencia temprana de encefalopatía hipóxico-isquémica.

El clínico sospecha la presencia de AP cuando hay factores de riesgo anteparto (exposición a eventos capaces de producir asfixia, por ejemplo abrupcio de placenta); cuando hay alteraciones de la vitalidad del feto (por ejemplo taquicardia o bradicardia fetal), sobre todo durante el trabajo de parto y cuando hay trastornos durante adaptación neonatal que persisten después del primer minuto de vida. La Academia Americana de Pediatría (AAP) y El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), en 1996, propusieron una definición de AP con criterios estrictos que la hacen muy específica (poco probable que haya diagnósticos falsos positivos) pero poco sensible: casos de moderada y severa pueden no satisfacer los criterios diagnósticos y sin embargo dejar secuelas neurológicas significativas. En los países desarrollados la incidencia de la asfixia perinatal severa es aproximadamente de 1 por cada 1000 nacidos vivos, pero en países de bajos recursos probablemente esta condición sea más frecuente (5-10/1000). Se cree que la carga de enfermedad relacionada con AP hasta el momento ha sido subvalorada por la difícil estandarización de métodos diagnósticos y pobre calidad de los registros. La letalidad de la Asfixia perinatal severa puede ser tan elevada como 75% y las secuelas neurológicas a largo plazo en los supervivientes alcanzan entre un 60% y un 100%. Los neonatos con encefalopatía moderada que sobreviven tienen entre 20% y 40% de probabilidades de padecer secuelas neurológicas importantes.

Los costos humanos y económicos derivados de esta patología son muy elevados, especialmente por tratarse de una condición que puede dejar secuelas en el desarrollo neuro-psicológico a largo plazo. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), anualmente ocurren entre 4 y 9 millones de casos de AP, y la condición se asocia con cerca del 20 % de fallecimientos en recién nacidos y del 8% de las muertes en menores de cinco años.

La definición operativa de asfixia perinatal varía de forma significativa entre diferentes centros de atención, posiblemente por la dificultad para establecer un diagnóstico preciso por la limitación de recursos médicos y de laboratorio. Además, la sospecha clínica de AP debe confirmarse con un seguimiento integral en los primeros días o meses de vida del neonato, sobre todo para determinar la presencia y extensión de secuelas neurológicas. La falta de seguimiento apropiado en muchos casos hace que la estimación de la frecuencia y severidad de la AP en medios como el nuestro no sea confiable y tienda a subestimar la magnitud del problema. De igual manera, la no identificación oportuna de los niños con AP aumenta la mortalidad temprana, la frecuencia y severidad de las secuelas y retrasa la iniciación de rehabilitación.

## **1.2. Alcance y objetivos**

### **1.2.1 Tipo de Guía y Alcance**

Se trata de una guía de manejo (diagnóstico y terapéutico) del recién nacido con sospecha o confirmación de asfixia perinatal. Las condiciones de interés para la presente guía se enumeran en el aparte de objetivos específicos (tópicos). Las recomendaciones cubren aspectos involucrados en la atención clínica (prestación de servicios individuales de salud) de recién nacidos con sospecha o confirmación de asfixia perinatal que demandan atención clínica en sala de partos y cuidados subsecuentes en unidades de recién nacidos nivel II o III de complejidad de atención en salud. No cubre aspectos de promoción de salud, prevención primaria o rehabilitación ni atención de la madre gestante ni el proceso de atención del parto, excepto en algunas recomendaciones específicas en las que se menciona que su alcance incluye actividades anteparto. Se consideran aspectos del manejo inicial, el proceso diagnóstico, la decisión acerca de manejo ambulatorio u hospitalario, tratamiento, evaluación de resultados del tratamiento y terminación de las intervenciones terapéuticas (alta ambulatoria u hospitalaria).

La intención de los desarrolladores es que las afirmaciones y conceptos enunciados en las guías sean considerados no solamente como recomendaciones para el manejo adecuado de casos sino como estándares de calidad de procesos de atención específica, que puedan ser utilizados para evaluar la calidad de procesos de atención de recién nacidos (condición específica) y generar indicadores de

calidad de procesos. La presente guía tiene carácter prescriptivo (recomienda) y no debe interpretarse como una norma de obligatorio cumplimiento.

### 1.2.2 Propósitos:

- Mejorar la calidad de la atención en salud y la utilización racional de recursos en el cuidado clínico de los recién nacidos con asfixia perinatal.
- Disminuir la variabilidad injustificada en el manejo diagnóstico y terapéutico del recién nacido con sospecha o confirmación de asfixia perinatal.
- Ayudar a consolidar una cultura de formulación de políticas en salud y de práctica clínica racional, basada en evidencia, susceptible de ser auditada, evaluada y mejorada.
- Generar modelos de evaluación de resultados de investigación (investigación integrativa: guías de práctica clínica) que permitan de manera pragmática medir e interpretar indicadores de impacto sencillos, válidos y útiles, que sirvan como base para el aseguramiento de la calidad de atención basada en evidencia, del recién nacido.

### 1.2.3 Objetivos:

Realizar un diagnóstico metodológico y de contenidos de las principales guías de manejo del recién nacido con asfixia perinatal.

Ensamblar una Grupo desarrollador de la Guía integrado por expertos metodológicos y de contenido, usuarios (clínicos –médicos y no médicos- a quienes van dirigidas las recomendaciones), representantes de la población blanco, academia (a través de la vinculación de expertos metodológicos y temáticos pertenecientes a las universidades del consorcio), gestores (representantes del Ministerio de Salud y Protección Social) y sociedades científicas relevantes como las de Pediatría y Neonatología (expertos metodológicos y de contenido), para el desarrollo de la guía.

Adoptar, adaptar y/o desarrollar grupos de recomendaciones basadas en evidencia (Guías de Práctica Clínica) acerca de los siguientes tópicos:

- Sospecha, identificación y diagnóstico de asfixia perinatal en el período neonatal.
- Manejo inicial (evaluación y tratamiento) del recién nacido con sospecha de asfixia perinatal
- Tratamiento específico intrahospitalario del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica secundaria a asfixia perinatal moderada o severa.

La prevención y detección antenatal así como recomendaciones acerca de tratamiento de complicaciones, rehabilitación y seguimiento prolongado (más allá de la hospitalización primaria del recién nacido) exceden el alcance de la presente Guía. La guía no aborda aspectos normativos ni administrativos de sistemas y servicios de salud.

#### **1.2.4 Población:**

Las recomendaciones van dirigidas al manejo en sala de partos y en el período neonatal del recién nacido (RN) con sospecha o confirmación de Asfixia perinatal (AP). Aunque algunas recomendaciones son aplicables a prematuros, los recién nacidos prematuros no forman parte de la población blanco de la presente guía.

#### **1.2.5 Usuarios:**

Personal clínico asistencial que brinda cuidados al recién nacido atendido u hospitalizado en los niveles II y III de atención. Esto incluye a médicos generales, pediatras y neonatólogos implicados en el manejo hospitalario. Las recomendaciones no van dirigidas a sub-especialistas pediatras pero si deben modelar las políticas de manejo.

#### **1.2.6 Ámbito asistencial:**

La guía hace recomendaciones para el manejo del recién nacido con sospecha o confirmación de AP en los niveles II y III de complejidad de atención. En el caso que un nacimiento ocurra en una institución de nivel I, el recién nacido asfíctico debe ser remitido a un servicio de nivel superior de complejidad de atención. El proceso de estabilización, transporte y regionalización de la atención neonatal excede el alcance de la presente guía.

### **1.3. Metodología**

La presente guía es el resultado de un proceso de investigación integradora realizada para generar recomendaciones basadas en evidencia. En su desarrollo se siguieron los pasos propuestos en el documento “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”(1), y se hicieron modificaciones y adaptaciones que se explican en el reporte extenso.

En esencia, cada recomendación es la respuesta a una pregunta científica relacionada con el proceso de cuidado de la salud de interés de la Guía. Las preguntas se plantean a propósito de cada punto en el

proceso de atención en salud en el que el usuario de la guía y su paciente (o su familia) tienen que tomar decisiones con respecto a intervenciones específicas. Para responder cada pregunta, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica que incluye búsqueda, selección, recuperación, extracción de información, apreciación crítica y elaboración de tablas de evidencia. El producto de la revisión se usó para formular recomendaciones específicas por un panel de expertos, siguiendo fundamentalmente la metodología propuesta por el grupo GRADE(2).

Para mantener la coherencia del texto de cada guía, también se incluyeron afirmaciones sobre manejos específicos, que son ampliamente aceptadas por la comunidad científica y que no requerían de búsqueda de evidencia empírica y soporte de la recomendación. Estas afirmaciones se identificaron como “Puntos de Buena Práctica”. Los desarrolladores decidían si una afirmación aparentemente autoevidente era un Punto de Buena Práctica o era una recomendación que requería del soporte de evidencia empírica, ayudados por una prueba lógica sencilla. Se hacía el ejercicio de plantear como recomendación lo contrario de la afirmación propuesta como punto de buena práctica, y si era evidente que era no sostenible o absurda, esa apreciación ayudaba a confirmar que se trataba de un punto de buena práctica.

Por ejemplo, la vigilancia de los signos vitales y de la temperatura durante la transición mediata del prematuro estable se consideró que era un punto de buena práctica que no requería ser respaldado por evidencia empírica de su conveniencia. La afirmación “No se debe vigilar la temperatura o los signos vitales de un prematuro estable, durante la fase de transición mediata a la vida extrauterina” resulta claramente absurda e inapropiada, lo que ayudó a los desarrolladores a confirmar que prescribir la vigilancia de la temperatura es un punto de buena práctica y no una recomendación que deba fundamentarse en evidencia empírica o en consenso de expertos.

El equipo desarrollador de la guía es un grupo multidisciplinario integrado por 4 subgrupos: a) expertos metodológicos, b) expertos de contenido (académicos de las universidades participantes y especialistas miembros de las sociedades científicas pertinentes -Pediatría y Neonatología-), c) representantes de los usuarios y d) representantes de los pacientes. Cada subgrupo desarrolló tareas específicas de acuerdo con su área de conocimiento o experiencia.

Los integrantes del equipo recibieron capacitación básica en la elaboración de guías, y estandarización de definiciones, conceptos y métodos de generación de recomendaciones, por parte de los expertos metodológicos vinculados al proyecto.

A continuación se procedió a refinar y validar las preguntas clínicas objeto de la guía. El núcleo de expertos metodológicos hizo revisiones sistemáticas de la evidencia disponible. Para cada pregunta se

seguida un proceso jerarquizado de búsqueda de evidencia. En primer lugar se buscaban Guías basadas en evidencia que contestaran adecuadamente la pregunta de interés. Si no había guías directamente relevantes o si no satisfacían los requisitos mínimos de calidad, se procedía a buscar revisiones sistemáticas. En caso de ser insatisfactorias, se pasaba a estudios individuales con el mejor diseño posible de acuerdo a cada tipo de pregunta. En ausencia de investigación primaria se recurría a raciocinio fisiopatológico y opiniones de expertos.

En el caso de identificarse guías potencialmente útiles, se contemplaba realizar una adaptación estandarizada (metodología ADAPTE(3) modificada de acuerdo con la propuesta del grupo de Nueva Zelanda(4)). De lo contrario, se procedía a generar recomendaciones de novo. Para cada recomendación de novo se realizó una síntesis de la evidencia, se elaboraron perfiles y resúmenes de evidencia según la metodología GRADE(5;6) y se formularon las recomendaciones basadas en evidencia.

Los resultados de cada etapa (formulación de preguntas y generación de recomendaciones), se sometieron a procesos de socialización y legitimación por pares y la comunidad.

En la etapa de formulación de preguntas, el resultado del trabajo del grupo desarrollador fue debatido en un foro público al que asistieron representantes del ente gestor (Ministerio de Salud y Protección Social y Colciencias), de la Academia (programas de formación de pregrado y posgrado de Medicina y otras ciencias de la salud), de las asociaciones profesionales, y de agremiaciones y grupos de soporte de pacientes. Previo al debate se publicó el texto de las preguntas en la página web del Ministerio de Salud y se recibieron preguntas y sugerencias.

En paralelo se desarrollaron grupos focales integrados por los miembros del equipo desarrollador que actuaban en representación de usuarios (médicos, enfermeras y otras profesiones de la salud) y por pacientes (padres de recién nacidos hospitalizados, asociaciones de pacientes pediátricos con problemas específicos). Se les pidió su opinión acerca de la relevancia y claridad de las preguntas y se exploró hasta donde coincidían con las expectativas y valores de usuarios y pacientes. El proceso se documentó (videograbaciones, grabaciones de voz, apuntes de campo) y se transcribió rigurosamente y las actas finales fueron aprobadas por los participantes. Además se les solicitó que, utilizando la metodología de GRADE para priorización de los desenlaces, realizaran un ordenamiento y priorización en tres categorías: desenlaces críticos, importantes y no críticos no importantes. Se utilizó una técnica formal de consenso llamada grupos nominales que reduce el riesgo de sesgos.

En la etapa de generación de recomendaciones se cumplieron tres pasos para asegurar la participación apropiada de todos los actores: a) generación de recomendación basada en evidencia, formulada por

los expertos metodológicos y de contenidos, b) debate amplio en foro abierto (participaron todas las partes interesadas, aún con conflictos de interés), precedida por una publicación en la página web del Ministerio de Salud y usando los lineamientos metodológicos de las Conferencias de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA; y c) Talleres de validación de las versiones finales de las recomendaciones, adelantados con grupos extensos de usuarios (más de 30 participantes), asociaciones profesionales y grupos asistenciales de la salud no médicos, padres de pacientes, agremiaciones y grupos de soporte de pacientes y público en general.

Todos los integrantes formales del grupo desarrollador hicieron una declaración explícita de potenciales conflictos de interés, que fue utilizada para decidir el alcance de su participación: plena en todas las recomendaciones, o restringida según el conflicto específico. En conflictos parciales o indirectos, el participante podía opinar pero no contribuir al consenso y en conflictos directos se abstenía de participar en cualquier aspecto de la generación de la recomendación afectada.

## **1.4. Recomendaciones**

### **1.4.1. Tópico 1. Sospecha y diagnóstico de Asfixia Perinatal**

#### **1.4.1.1. Preguntas 1 y 2**

##### **1.4.1.1.1. Pregunta 1**

¿De qué manera se clasifica al recién nacido de acuerdo con el riesgo de presentar asfixia perinatal (AP)?

##### **1.4.1.1.2 Respuesta basada en evidencia**

Se identificó un estudio (Martínez-Biarge, 2012) de cohorte histórica que examinó exposiciones anteparto y eventos intraparto y su asociación con factores de riesgo para asfixia perinatal moderada a severa capaz de producir encefalopatía hipóxico-isquémica o muerte. El estudio clasificó a los recién nacidos en 3 grupos: a) recién nacidos a término que presentaron “eventos centinela” intraparto: abrupcio de placenta, prolapso de cordón, ruptura uterina o embolia de líquido amniótico, en quienes la mortalidad neonatal es del 6% y la incidencia de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es 10%, b) los que presentan estado fetal no tranquilizador (non-reassuring fetal status, anteriormente conocido como “fetal distress” o sufrimiento fetal), con mortalidad neonatal del 0.3% e incidencia de EHI del

2.5% y c) los recién nacidos sin eventos centinela y con un estado fetal tranquilizador, en quienes en la muestra examinada no se documentó mortalidad neonatal ni EHI.

#### **Calidad de la evidencia: Baja**

##### **1.4.1.1.3 Pregunta 2**

De acuerdo al riesgo de presentar AP, cuál de las siguientes estrategias de manejo post-natal es la de mayor utilidad (identificación y tratamiento oportuno del niño asfixiado la intervención innecesaria en los niños sin AP minimizando los falsos positivos para asfixia y por tanto la intervención innecesaria y la iatrogenia): a) Observación clínica (24 horas) al lado de la madre, b) hospitalización para observación clínica (24 horas, separación de la madre), c) tomar gases arteriales de cordón umbilical y decidir según pH arterial ( $\geq 7$  salida,  $< 7$  hospitalización y manejo inicial de AP), d) Gases arteriales de cordón y en caso de  $\text{pH} \geq 7$ , medición de lactato en sangre de cordón para descartar acidosis sin academia, y si lactato está elevado, hospitalizar y dar manejo inicial de AP, e) medición de lactato en sangre de cordón, si el lactato está elevado, hospitalizar y dar manejo inicial de AP y f) hospitalizar e iniciar manejo de AP en todo recién nacido a término con sospecha de AP.

##### **1.4.1.1.4 Respuesta basada en evidencia**

Se utilizó un modelo formal de decisiones (árbol de decisiones) que evaluó la utilidad de las 6 alternativas de manejo en recién nacidos con sospecha de AP. Los recién nacidos sin factores de riesgo y con una adaptación neonatal espontánea (transición inmediata a la vida extrauterina normal), los recién nacidos con exposición a un evento centinela intraparto y los recién nacidos con necesidad de reanimación vigorosa (apoyo ventilatorio por más de 60 segundos, masaje cardiaco, necesidad de administración de medicamentos durante la reanimación) se excluyeron, dado que en el primer caso el riesgo de AP es mínimo y en los otros casos el riesgo de AP es lo suficientemente elevado como para iniciar manejo. El análisis de decisiones contempló a los sujetos con riesgos entre estas dos situaciones: a) niños con estado fetal no tranquilizador, pero con adaptación espontánea y b) niños sin evidencia de factores de riesgo ante o intraparto pero con transición neonatal inmediata inadecuada que requiere reanimación no vigorosa o que presentan APGAR menor de 7 a los 5 minutos.

Se hicieron revisiones sistemáticas de la literatura para estimar las características operativas para identificación de niños con AP moderada a severa de la observación clínica, los gases de cordón, el lactato de cordón y se estimó la proporción de incidencia de morbilidad, mortalidad y secuelas en los casos de AP moderada y severa tanto con identificación y manejo oportuno como con identificación tardía. Los expertos de contenido asignaron preferencias (0 a 100) a los diferentes desenlaces y se

estimó la utilidad (preferencia ponderada por la probabilidad de ocurrencia) de cada alternativa en situaciones de riesgo moderado y alto de AP.

El análisis de decisiones identificó como la alternativa con mayor utilidad para los recién nacidos a la alternativa c: tomar gases arteriales de cordón umbilical y decidir según pH arterial ( $\geq 7$  salida,  $< 7$  hospitalización y manejo inicial de AP).

*Calidad de la evidencia:* No aplica. La decisión es robusta (no cambia) cuando se examina el efecto de la incertidumbre en las estimaciones de riesgo y habilidad discriminativa de pH en sangre de cordón y de niveles sanguíneos de ácido láctico (análisis de sensibilidad).

#### **1.4.1.1.5 Recomendación**

**1.A.** En los recién nacidos a término con sospecha de AP dada por estado fetal no tranquilizador o por transición inadecuada a la vida extrauterina (necesidad de reanimación no vigorosa o Apgar  $< 7$  a los 5 minutos) se recomienda medir el pH en sangre arterial de cordón umbilical. Si el pH es  $\geq 7$ , el recién nacido debe mantenerse al lado de su madre y estará sujeto a los criterios de egreso hospitalario habituales. Si el pH es  $< 7$  el niño debe hospitalizarse e iniciar manejo de AP (ver recomendaciones específicas más adelante). Esta recomendación busca identificar oportunamente a la mayoría de los recién nacidos con AP que se benefician de un manejo temprano y minimizar la hospitalización innecesaria, la separación de la madre, y los riesgos nosocomiales en niños sin AP.

#### **Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**1.B.** En los recién nacidos a término con sospecha de AP dada por estado fetal no tranquilizador o por transición inadecuada a la vida extrauterina (necesidad de reanimación no vigorosa o Apgar  $< 7$  a los 5 minutos) se recomienda NO medir rutinariamente niveles de ácido láctico en sangre arterial de cordón umbilical solos o en conjunto con el examen de gases arteriales en sangre de cordón, ya que su uso no tiene mayor utilidad (verdaderos positivos para AP oportunamente identificados minimizando la proporción de falsos positivos) que la medición del pH en sangre arterial de cordón umbilical, el costo del examen es mayor y su disponibilidad es menor que la de la gasimetría arterial.

#### **Recomendación fuerte en contra de la intervención**

Nota: ver documento anexo que describe el análisis de decisiones.

#### **1.4.1.1.6 Punto de buena práctica clínica:**

**2.** Se debe tener y usar un protocolo estandarizado para la toma, manejo y procesamiento de la muestra de sangre de cordón umbilical.

A continuación se anexa la siguiente descripción de los principales aspectos técnicos para toma de gases del cordón umbilical, que puede usarse como guía para desarrollar e implementar protocolos de toma de muestra de gases arteriales ante la sospecha de AP en el recién nacido.

- A. Las muestras se deben tomar de la arteria umbilical del segmento entre las dos pinzas del lado al recién nacido que refleja su estado ácido básico. Es importante realizar el aislamiento de los vasos umbilicales mediante el triple pinzamiento del cordón para poder interpretar adecuadamente los hallazgos en las muestras sanguíneas.
- B. Es bien sabido que existen dificultades para la identificación de las arterias en el cordón doblemente pinzado y es por este motivo que se sugiere tomar las 2 muestras para asegurar el análisis de la sangre arterial que tiene grandes diferencias en valores (0.02 a 0.49 para el pH) con respecto a la sangre venosa del cordón umbilical.
- C. Se ha observado que los valores de pH, bicarbonato calculado, base exceso, PaO<sub>2</sub> y PCO<sub>2</sub> se mantienen estables hasta los 60 minutos en el segmento de cordón umbilical pinzado y cortado. Posterior a este tiempo las variaciones son importantes y no se recomienda tomar las muestras.
- D. Las muestras pueden ser mantenidas a temperatura ambiente por 1 hora sin alterar los resultados
- E. La recomendación para preheparinizar la jeringa para la toma de los gases es tomar una pequeña cantidad de heparina en la jeringa, halar el émbolo y agitar la jeringa "lavarla" para posteriormente oprimir nuevamente el émbolo hasta vaciar nuevamente la jeringa

#### 1.4.1.2. Pregunta 3

##### 1.4.1.2.1. Pregunta

¿En recién nacidos con sospecha de asfixia perinatal, cuál es la habilidad discriminativa de la ecografía transfontanelar, para el diagnóstico de compromiso neurológico por asfixia perinatal en la primera semana de vida?

##### 1.4.1.2.2. Respuesta basada en la evidencia

La mayoría de los estudios identificados es anterior a la década del 2000. Sólo un estudio (Babcock, 1983) ofrece suficiente información como para calcular características operativas de la ultrasonografía obtenida antes y después de la primera semana de vida, para detectar encefalopatía hipóxico-isquémica capaz de producir secuelas detectables a los 4 meses de edad (parálisis cerebral o retraso del desarrollo psicomotor). La sensibilidad de la ecografía transfontanelar temprana es 46% y la especificidad 100%, pero estos estimados son basados en una muestra muy pequeña (27 neonatos).

**Calidad de la evidencia: Muy baja**

#### 1.4.1.2.3. **Recomendación**

**3.A.** En recién nacidos a término con sospecha de asfixia perinatal sugerimos NO realizar la toma de ecografía transfontanelar en la primera semana de vida para el diagnóstico de compromiso neurológico por asfixia

#### **Recomendación débil en contra de la intervención**

#### 1.4.1.2.4. **Punto de buena práctica clínica**

**3.B.** En los pacientes con AP moderada a severa, candidatos a terapia con hipotermia se debe realizar una ecografía transfontanelar como parte de la evaluación previa, ya que la presencia de hemorragias intracranenanas puede ser una contraindicación para hipotermia (ver recomendaciones sobre tratamiento, más adelante).

#### 1.4.1.3. **Pregunta 4**

##### 1.4.1.3.1. **Pregunta**

¿En los recién nacidos con sospecha de compromiso cardiovascular secundario a asfixia perinatal, cuál es la habilidad discriminativa de la troponina T para el diagnóstico de lesión cardíaca?

##### 1.4.1.3.2. **Respuesta basada en evidencia**

Hay estudios observacionales que muestran que en promedio, la troponina T es más elevada en recién nacidos con evidencia de AP que en los no afectados, pero no permiten calcular las características operativas. Tampoco se logró identificar valores asociados a riesgo o a presentación de disfunción miocárdica secundaria a AP. Adicionalmente, sin importar si hay valores de troponina T elevados, el manejo de la disfunción miocárdica sólo se realiza si hay evidencia clínica.

**Calidad de la evidencia: Muy baja**

##### 1.4.1.3.3. **Recomendación**

**4.** En recién nacidos a término con sospecha de compromiso cardíaco secundario a asfixia perinatal se recomienda NO realizar mediciones de troponina T para el diagnóstico de lesión miocárdica por asfixia porque no hay estudios que permitan estimar su habilidad discriminativa y adicionalmente el manejo del niño se decide independientemente de los resultados de la medición de troponina T.

#### **Recomendación fuerte en contra de la intervención**

#### 1.4.1.4. [Pregunta 5](#)

##### 1.4.1.4.1. [Pregunta](#)

¿En los recién nacidos con sospecha de compromiso cardiovascular secundario a asfixia perinatal, cuál es la habilidad discriminativa de la CKMB para el diagnóstico de lesión cardíaca?

##### 1.4.1.4.2. [Respuesta basada en evidencia](#)

De forma similar a la pregunta anterior, hay estudios observacionales que comparan niveles de CPK-MB en niños con y sin AP pero no permiten calcular habilidad discriminativa. Se identificó un estudio de casos de AP y controles a término sanos (Rajakumar, 2008) que reporta sensibilidades y especificidades comparativas entre Troponina T y CPK-MB según el cual la troponina tiene mayor sensibilidad (97.3% v. 75.7%) y especificidad (82.6% vs. 56.5) que CPK-MB. Este estudio tiene un claro sesgo de espectro (“casos y controles”), no reporta información sobre puntos de corte de las enzimas cardíacas, ni sobre los datos que permitan verificar los cálculos de las características operativas y sus IC95%. Adicionalmente, el manejo de la disfunción miocárdica en niño con AP sólo se realiza si hay evidencia clínica, independientemente de los resultados de enzimas cardíacas.

**Calidad de la evidencia: Muy baja**

##### 1.4.1.4.3. [Recomendación](#)

**5.** En recién nacidos a término con sospecha de compromiso cardíaco secundario a asfixia perinatal se recomienda NO realizar mediciones de CPK-MB para el diagnóstico de lesión miocárdica por AP porque no hay estudios que permitan estimar su habilidad discriminativa y adicionalmente el manejo del niño se decide independientemente de los resultados de la medición de enzimas cardíacas.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención**

#### 1.4.1.5. [Pregunta 6](#)

##### 1.4.1.5.1. [Pregunta](#)

¿Cómo debe ser el seguimiento para vigilancia y detección oportuna de complicaciones agudas de AP, principalmente falla multisistémica secundaria, en los recién nacidos a término con sospecha de AP, definidos como a) Recién nacidos con factores de riesgo prenatales para asfixia perinatal pero con adaptación neonatal espontánea y b) Recién nacidos sin factores de riesgo prenatales pero con trastorno adaptativo que requiere reanimación no vigorosa, para disminuir mortalidad y secuelas y evitar hospitalización prolongada y tratamientos innecesarios?

#### **1.4.1.5.2. Respuesta basada en evidencia**

No se encontró evidencia empírica de buena calidad que evaluara de forma no sesgada la utilidad de la tamización o la monitorización con estudios paraclínicos de recién nacidos a término con sospecha de AP. De los 619 artículos identificados se preseleccionaron 33 que parecían ser relevantes; sin embargo todos los estudios evaluados se excluyeron ya que las pruebas paraclínicas realizadas se tomaron en pacientes con asfixia documentada (no con sospecha) o en pacientes con otras comorbilidades como prematuridad, y no evaluaban los desenlaces considerados como críticos o importantes. Los expertos opinan que estos niños deben ser vigilados clínicamente para detectar oportunamente alteraciones que requieran estudio adicional e intervenciones específicas (ej. asegurar perfusión renal óptima y evaluar función renal en caso de oliguria), pero no deben ser separados de sus madres ni sometidos a procedimientos invasivos (ej. Tomas de muestras de sangre) sin indicación específica.

**Calidad de la evidencia: Muy baja**

#### **1.4.1.5.3. Recomendación**

**6.A.** Se recomienda realizar observación clínica postparto por 24 horas, preferiblemente al lado de la madre, a los recién nacidos con factores de riesgo prenatales para asfixia perinatal o en recién nacidos sin factores riesgo preparto pero con trastorno adaptativo y sin evidencia clínica obvia de asfixia neonatal (incluye pH de sangre de cordón sin evidencia de acidosis).

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**6.B.** La observación clínica debe incluir Monitorización de signos vitales, manifestaciones clínicas sistémicas o neurológicas de trastorno de adaptación (vigilar adecuada diuresis, tolerancia a vía oral, patrón respiratorio, color y manifestaciones clínicas sugestivas de trastornos metabólicos).

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**6.C.** Solo se debe tomar exámenes paraclínicos si hay alteraciones en los parámetros clínicos anteriormente descritos.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

## 1.4.2. Tópico 2. Manejo general del recién nacido con Asfixia Perinatal

### 1.4.2.1. Pregunta 7

#### 1.4.2.1.1. Pregunta

¿Cuál es la efectividad de la hiperventilación con ventilación mecánica como parte del manejo de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal, para disminuir la mortalidad en las primeras 72 horas de vida?

#### 1.4.2.1.2. Respuesta basada en la evidencia

La búsqueda de evidencia sólo identificó una revisión narrativa (Levene 1993), sobre las distintas estrategias de manejo tanto históricas como actuales en el recién nacido con diagnóstico de asfixia perinatal. El autor sugiere el uso de la hiperventilación en el recién nacido asfixiado basándose en raciocinio fisiopatológico: En pacientes con trauma cerebral la hiperventilación ha sido empleada como estrategia de manejo para disminuir la presión intracraneal. La hiperventilación disminuye los niveles de PaCO<sub>2</sub> induciendo vasoconstricción cerebral con la consecuente baja en el volumen sanguíneo cerebral y presión intracraneana, pero la vasoconstricción cerebral puede disminuir la perfusión en áreas isquémicas.

Sin embargo, Levene reconoce que no existen experimentos clínicos controlados y por tanto el beneficio es incierto. Adicionalmente, hay reportes de que en recién nacidos a término hiperventilados para el manejo de la hipertensión pulmonar, se presenta pérdida de la audición. En recién nacidos pretérmino se ha evidenciado asociación con leucomalacia periventricular cuando los valores de PaCO<sub>2</sub> se mantienen por debajo de 25 mmHg.

En resumen, no hay evidencia de que el uso de hiperventilación en RN con diagnóstico de asfixia perinatal disminuya la mortalidad durante las primeras 72 horas de vida y por el contrario, podría causar más daño que beneficio.

**Calidad de la evidencia: Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos.**

#### 1.4.2.1.3. Recomendación

7. En recién nacidos con asfixia perinatal, se recomienda NO emplear la hiperventilación como estrategia ventilatoria para el manejo de la EHI, ya que no hay evidencia de que disminuya la mortalidad o las secuelas y si hay información que sugiere que aumenta riesgo de hipoacusia y de leucomalacia periventricular.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención**

#### 1.4.2.2. [Pregunta 8](#)

##### 1.4.2.2.1. [Pregunta](#)

¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico de los antagonistas de opioides (naloxona) añadido a las medidas de soporte generales (líquidos endovenosos, nada vía oral, oxígeno según necesidad), en comparación con el uso de solamente medidas de soporte generales, en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal, para disminuir la mortalidad y las secuelas graves (parálisis cerebral)?

##### 1.4.2.2.2. [Respuesta basada en la evidencia](#)

No hay evidencia de que el uso profiláctico de naloxona en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal modifique la mortalidad y la parálisis cerebral a los 18 meses de vida.

**Calidad de la evidencia: Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos.**

##### 1.4.2.2.3. [Recomendación](#)

8. En el manejo de recién nacidos con asfixia perinatal, se recomienda NO administrar profilácticamente naloxona para disminuir mortalidad y secuelas graves como la parálisis cerebral.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención**

#### 1.4.2.3. [Pregunta 9](#)

##### 1.4.2.3.1. [Pregunta](#)

¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico de anticonvulsivantes (fenobarbital, carbamazepina, ácido valpróico) añadido a las medidas de soporte generales (líquidos endovenosos, nada vía oral, oxígeno según necesidad), en comparación con el uso de solamente medidas de soporte generales, en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal, para disminuir la mortalidad y las secuelas graves (parálisis cerebral)?

##### 1.4.2.3.2. [Respuesta basada en la evidencia](#)

La evidencia encontrada (de moderada calidad) muestra que el uso PROFILÁCTICO de anticonvulsivantes (la mayoría de estudios se refieren a fenobarbital o a fenitoina) en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal no tiene efecto protector contra el riesgo de secuelas neurológicas, principalmente parálisis cerebral, ni disminuye la mortalidad.

**Calidad de la evidencia: Moderada**

#### 1.4.2.3.3. **Recomendación**

9. Se recomienda NO administrar anticonvulsivantes profilácticamente como parte del manejo de recién nacidos con asfixia perinatal ya que hay evidencia de que no disminuye ni la mortalidad ni el riesgo de parálisis cerebral.

**Nota:** Esta recomendación no se refiere al uso TERAPÉUTICO de anticonvulsivantes en recién nacidos con asfixia perinatal ante la presencia de crisis convulsivas.

#### **Recomendación fuerte en contra de la intervención**

#### 1.4.2.4. **Pregunta 10**

##### 1.4.2.4.1. **Pregunta**

¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico de alopurinol añadido a las medidas de soporte generales (líquidos endovenosos, nada vía oral, oxígeno según necesidad), en comparación con el uso de solamente medidas de soporte generales, en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal, para disminuir la mortalidad y las secuelas graves (parálisis cerebral)?

##### 1.4.2.4.2. **Respuesta basada en la evidencia**

La evidencia disponible es insuficiente para determinar si la administración de alopurinol resulta beneficiosa en la prevención de parálisis cerebral en recién nacidos asfícticos.

**Calidad de la evidencia: Baja**

#### 1.4.2.4.3. **Recomendación**

10. Se recomienda NO administrar alopurinol profilácticamente como parte del manejo de recién nacidos con asfixia perinatal ya que no hay evidencia de que afecte la mortalidad o el riesgo de parálisis cerebral.

#### **Recomendación débil en contra de la intervención**

#### 1.4.2.5. **Pregunta 11**

##### 1.4.2.5.1. **Pregunta**

¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico de vitamina E añadido a las medidas de soporte generales (líquidos endovenosos, nada vía oral, oxígeno según necesidad), en comparación con el uso de solamente medidas de soporte generales, en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal, para disminuir la mortalidad y las secuelas graves (parálisis cerebral)?

#### **1.4.2.5.2. Respuesta basada en la evidencia**

No se encontró evidencia comparativa que evaluara el efecto del uso profiláctico de vitamina E en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal sobre la mortalidad o las secuelas neurológicas, especialmente parálisis cerebral a los 18 meses de vida.

**Calidad de la evidencia: Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos.**

#### **1.4.2.5.3. Recomendación**

**11.** Se recomienda NO administrar vitamina E profilácticamente como parte del manejo de recién nacidos con asfixia perinatal ya que no hay evidencia de que afecte la mortalidad o el riesgo de parálisis cerebral y la seguridad de la administración profiláctica de vitamina E en niños con AP no ha sido evaluada.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención**

#### **1.4.2.6. Pregunta 12**

##### **1.4.2.6.1. Pregunta**

¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico de manitol añadido a las medidas de soporte generales (líquidos endovenosos, nada vía oral, oxígeno según necesidad), en comparación con el uso de solamente medidas de soporte generales, en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal, para disminuir la mortalidad en las primeras 72 horas de vida?

##### **1.4.2.6.2. Respuesta basada en evidencia**

No se encontró evidencia comparativa que evaluara el efecto del uso profiláctico de manitol en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal sobre la mortalidad en las primeras 72 horas de vida. Tampoco hay información sobre seguridad y efectos adversos.

**Calidad de la evidencia: Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos.**

##### **1.4.2.6.3. Recomendación**

**12.** Se recomienda NO administrar manitol profilácticamente como parte del manejo de recién nacidos con asfixia perinatal ya que no hay evidencia de que afecte la mortalidad temprana (72 horas); y la seguridad de la administración profiláctica de manitol en niños con AP no ha sido evaluada.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención**

### 1.4.3. Tópico 3. Manejo específico del recién nacido a término con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) secundaria a asfixia perinatal (AP)

#### 1.4.3.1. Pregunta 13

##### 1.4.3.1.1. Pregunta

¿Cuál es la efectividad de la hipotermia en la prevención de mortalidad y déficit motor en recién nacidos con asfixia perinatal a los 18 meses?

##### 1.4.3.1.2. Respuesta basada en la evidencia

Hay un meta-análisis que incluye información de los 3 experimentos multicéntricos más recientes y sólidos metodológicamente, que muestra que los recién nacidos a término o cercanos al término, con asfixia perinatal moderada a severa y encefalopatía hipóxico-isquémica, que reciben tratamiento oportuno con hipotermia tienen una reducción importante en el riesgo del desenlace combinado mortalidad- déficit neurológico importante acumulado hasta los 18 meses. El efecto es modesto, pero es la única de las intervenciones evaluadas y actualmente disponibles que tiene algún efecto sobre mortalidad o secuelas en niños con AP moderada y severa. La disponibilidad de hipotermia en centros de atención neonatal en Colombia es muy limitada, y la ventana de oportunidad para iniciar un tratamiento efectivo y seguro es muy estrecha, por tanto la factibilidad en el corto y mediano plazo de ofrecer hipotermia de manera oportuna a los RN con AP en Colombia es pobre, sin tener en cuenta que además afecta el gasto en salud. Hay una evaluación económica formal (ver sección 2 del documento extenso de la GAI) que sugiere que el uso de terapéutico de hipotermia en RN asfícticos a término en hospitales colombianos sería costo-efectivo (cuando se implementen los equipos para ofrecer la intervención).

**Calidad de la evidencia: Moderada**

##### 1.4.3.1.3. Recomendación:

**13.A.** En recién nacidos a término con asfixia perinatal moderada o severa, se recomienda el uso de hipotermia para evitar la mortalidad y discapacidad motora a los 18 meses de vida.

##### **Recomendación débil a favor de la intervención**

**13.B.** La institución que ofrezca tratamiento con hipotermia para AP moderada a severa, debe contar con equipos adecuados (incluyendo sistemas de monitorización), personal debidamente entrenado, y protocolos escritos rigurosos que garanticen la correcta evaluación de la elegibilidad del recién nacido

asfíctico para la administración del tratamiento y la iniciación de su aplicación dentro de la ventana de tiempo en la que se ha demostrado efectividad de la intervención.

#### **Recomendación débil a favor de la intervención**

##### **1.4.3.1.4. Punto de buena práctica clínica**

**13.C.** Cualquier institución de salud sin importar el nivel de complejidad debe tener un protocolo apropiado de reanimación neonatal y personal debidamente entrenado para llevarlo a cabo.

## **1.5. Referencias Bibliográficas**

- (1) 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. Ministerio de la Protección Social de Colombia 2009 November 23; Available from: URL: [www.pos.gov.co/Documents/GUIA%20METODOLÓGICA%2023%2011%2009-1.pdf](http://www.pos.gov.co/Documents/GUIA%20METODOLÓGICA%2023%2011%2009-1.pdf)
- (2) Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011 April;64(4):383-94.
- (3) The ADAPTE Collaboration. Resource toolkit for guideline adaptation . 1 ed. 2007.
- (4) New Zealand Guidelines Group. Notes on the adaptation / Synthesis of guidelines. www.nzgg.org.nz 2007; Available from: URL: [www.nzgg.org.nz](http://www.nzgg.org.nz)
- (5) Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P et al. GRADE guidelines 11- making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. J Clin Epidemiol 2012 April 27.
- (6) Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R et al. GRADE guidelines 12. Preparing Summary of Findings tables-binary outcomes. J Clin Epidemiol 2012 May 18.

## 2. Introducción

### 2.1 Conceptualización

La asfixia perinatal (AP) es la condición en la cual se presenta una alteración grave en el intercambio gaseoso del recién nacido como consecuencia de diferentes noxas bien sea durante el trabajo de parto, el parto o los primeros minutos posteriores al nacimiento. Clásicamente la asfixia perinatal produce hipoxemia grave con alteración importante del equilibrio ácido-básico del neonato. En los supervivientes a la asfixia moderada y severa la principal secuela es la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) que se manifiesta de forma temprana y puede dejar secuelas de gravedad variable a mediano y largo plazo. (1)

Así mismo, la AP puede producir compromiso inmediato de múltiples sistemas, principalmente cardio-respiratorio y renal, e incluso llevar a la muerte por falla multisistémica. En recién nacidos prematuros, el riesgo de alteraciones neurológicas severas es mayor cuando hay asfixia perinatal.

El diagnóstico de asfixia perinatal se basa en diferentes criterios que incluyen evidencia de depresión cardio-respiratoria, acidemia (definida como hallazgo de pH en sangre arterial menor de 7 o base exceso mayor de 12 mmol/L), pobre vitalidad postnatal (Apgar bajo a los 5 minutos) y evidencia temprana de encefalopatía hipóxico-isquémica. (1-6)

El clínico sospecha la presencia de AP cuando hay factores de riesgo anteparto (exposición a eventos capaces de producir asfixia, por ejemplo abrupcio de placenta); cuando hay alteraciones de la vitalidad del feto (por ejemplo taquicardia o bradicardia fetal), sobre todo durante el trabajo de parto y cuando hay trastornos durante adaptación neonatal que persisten después del primer minuto de vida. La Academia Americana de Pediatría (AAP) y El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), en 1996, propusieron una definición de AP con criterios estrictos que la hacen muy específica (poco probable que haya diagnósticos falsos positivos) pero poco sensible: casos de moderada y severa pueden no satisfacer los criterios diagnósticos y sin embargo dejar secuelas neurológicas significativas. (8)

En los países desarrollados la incidencia de la asfixia perinatal severa es aproximadamente de 1 por cada 1000 nacidos vivos, pero en países de bajos recursos probablemente esta condición sea más frecuente (5-10/1000). Se cree que la carga de enfermedad relacionada con AP hasta el momento ha sido subvalorada por la difícil estandarización de métodos diagnósticos y pobre calidad de los registros. (4)

La letalidad de la Asfixia perinatal severa puede ser tan elevada como 75% y las secuelas neurológicas a largo plazo en los supervivientes alcanzan entre un 60% y un 100%. Los neonatos con encefalopatía moderada que sobreviven tienen entre 20% y 40% de probabilidades de padecer secuelas neurológicas importantes. (7)

Los costos humanos y económicos derivados de esta patología son muy elevados, especialmente por tratarse de una condición que puede dejar secuelas en el desarrollo neuro-psicológico a largo plazo. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), anualmente ocurren entre 4 y 9 millones de casos de AP, y la condición se asocia con cerca del 20 % de fallecimientos en recién nacidos y del 8% de las muertes en menores de cinco años. (7)

La definición operativa de asfixia perinatal varía de forma significativa entre diferentes centros de atención, posiblemente por la dificultad para establecer un diagnóstico preciso por la limitación de recursos médicos y de laboratorio. Además, la sospecha clínica de AP debe confirmarse con un seguimiento integral en los primeros días o meses de vida del neonato, sobre todo para determinar la presencia y extensión de secuelas neurológicas. La falta de seguimiento apropiado en muchos casos hace que la estimación de la frecuencia y severidad de la AP en medios como el nuestro no sea confiable y tienda a subestimar la magnitud del problema. De igual manera, la no identificación oportuna de los niños con AP aumenta la mortalidad temprana, la frecuencia y severidad de las secuelas y retrasa la iniciación de rehabilitación.

## **2.2 Situación a nivel mundial**

En los países desarrollados la incidencia de la AP severa es aproximadamente de 1 por cada 1000 nacidos vivos, en países de bajos recursos esta condición es más frecuente (5-10/1000). Se cree que la carga de enfermedad relacionada con AP hasta el momento ha sido subvalorada por la difícil estandarización de métodos diagnósticos y pobre calidad de los registros de morbimortalidad. (4-7)

En los casos de AP severa se estima una tasa de mortalidad neonatal hasta de un 75% y las secuelas neurológicas a largo plazo en los sobrevivientes alcanzan entre un 60% y 100% de todos los casos registrados. Los neonatos con encefalopatía moderada que sobreviven tienen entre un 20% y 40% de probabilidad de padecer secuelas neurológicas importantes. (9)

Los costos humanos y económicos derivados de esta patología son elevados y difíciles de estimar, especialmente por tratarse de una condición que puede dejar secuelas en el desarrollo neuro-psicológico a largo plazo. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), anualmente ocurren entre 4 a 9 millones de casos de asfixia perinatal. Esta condición se asocia con cerca del 20 %

de fallecimientos en recién nacidos y del 8% en los menores de cinco años. Las muertes en el período neonatal en general, representan según la OMS cerca del 43% de todas las muertes en menores de 5 años en todo el mundo (exceptuando al continente africano donde el mayor porcentaje de fallecimientos ocurre en el período postnatal por condiciones de desnutrición e infecciones). (7)

### **2.3 Situación en América Latina y el Caribe**

En América Latina y el Caribe, las estadísticas difieren de acuerdo a los recursos y a las condiciones de vida de cada uno de los países, encontrándose que para 2003 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) reportó un promedio de mortalidad perinatal en la región de 52.8 muertes por cada 1000 nacidos vivos. Por ejemplo, Colombia, Brasil y Perú presentaron tasas cercanas a 20 fallecimientos por cada 1000 nacidos vivos (24, 22.5 y 23, respectivamente). (13)

La definición y uso del concepto de asfixia perinatal puede variar de forma significativa entre diferentes centros de atención en pediatría y neonatología, posiblemente por la dificultad para establecer un diagnóstico preciso por la limitación de recursos médicos y de laboratorio. Una fuente adicional de variación la introduce el hecho de que la sospecha clínica de AP debe confirmarse con un seguimiento integral en los primeros días ó meses del neonato para estimar principalmente el impacto neurológico en quienes la padecen; dicho seguimiento confirmatorio no siempre es posible. (6)

### **2.4 Justificación: Por qué hacer Guías de Atención Integral basadas en evidencia para el manejo del recién nacido con asfixia perinatal**

El recién nacido es particularmente vulnerable a la asfixia tisular. La carga de enfermedad por esta condición es alta en países de ingresos medios como el nuestro y aún mayor en países de bajos ingresos. La identificación oportuna y el establecimiento de medidas específicas, correctamente desarrolladas podrían tener un importante impacto positivo en la carga de enfermedad causada por la asfixia perinatal. Las ventanas de oportunidad de tratamiento son estrechas. Estas condiciones hacen que sea particularmente deseable reducir la variabilidad en la identificación, clasificación y manejo de estos niños, por parte del equipo de salud. El uso de intervenciones efectivas, debidamente estandarizadas a través de la formulación e implementación de recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica para guiar la atención y reanimación primaria del neonato y su manejo ulterior puede anticipar, identificar y manejar riesgos que puedan causar alteración en la perfusión tisular y de esta forma responder oportuna y adecuadamente a los problemas inmediatos del niño asfíctico o probablemente asfíctico que permitan restauración rápida de un metabolismo aeróbico el recién nacido.

El Plan Nacional de Salud Pública enfatiza como prioridad nacional la salud infantil. En concordancia, es oportuna y deseable la generación de una Guía de Atención integral sobre Asfixia Perinatal, que proporcione recomendaciones para la buena práctica que estén basadas en la mejor evidencia clínica disponible y en la racionalización de costos, para mejorar la calidad de atención en salud, actualizar el plan obligatorio de salud y promover el desarrollo del País.

El desarrollo de guías basadas en evidencia pretende orientar al clínico en la atención de su paciente, esperando poder contribuir en el entendimiento, la identificación y el manejo oportuno de factores de riesgo y condiciones que favorezcan el desarrollo de asfixia perinatal, para que en consecuencia se pueda disminuir la morbimortalidad derivada de esta condición. Se incluyen la Guía de Práctica Clínica, la Guía para pacientes, las evaluaciones económicas de las tecnologías en salud seleccionadas, los indicadores de seguimiento y las recomendaciones para diseminación, difusión y adopción de las Guías de Atención Integral.

La realización de guías de práctica clínica basadas en evidencia es una respuesta eficiente y adecuada a la problemática identificada en la contextualización de esta patología. Si las recomendaciones hechas en la guía son apropiadas y válidas, su seguimiento por parte de los proveedores de salud permitirá mejorar la consistencia y la calidad de la atención brindada, mejorará la utilización de los recursos y contribuirá a reducir la brecha entre la producción del conocimiento y su utilización en la práctica clínica.

## 2.5 Referencias Bibliográficas

- (1) Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy: multivariate analysis of risk. *N Engl J Med* 1986;**315**:81–86.
- (2) Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998;**317**:1554–1558.
- (3) Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998;**317**:1549–1553.
- Freeman JM, editor. Introduction. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1985.
- (4) Blair E, Stanley FJ. Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. *J Pediatr* 1988;**112**:515–519.
- (5) Fetal and Neonatal Neurologic Injury. *ACOG Technical Bulletin #163*. 1992;1–5.
- (6) MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999;**319**:1054–1059.
- (7) The American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy, the American College of Obstetricians and Gynecologists, the American

Academy of Pediatrics. Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: defining the pathogenesis and pathophysiology. Washington, DC: the American College of Obstetricians and Gynecologists; 2003. p. 1-85.

- (8) Electronic fetal heart rate monitoring: research guidelines for interpretation. National Institute of Child Health and Human Development Research Planning Workshop. *Am J Obstet Gynecol* 1997;**177**:1385-1390.
- (9) Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics* 1981;**68**:36-44.
- (10) Perlman JM, Tack ED, Martin T, Shackelford G, Amon E. Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia. *Am J Dis Child* 1989;**143**:617-620.
- (11) Hankins GDV, Koen S, Gei AF, Lopez SM, Van Hook JW, Anderson GD. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2002;**99**:688-691.
- (12) Barkovich AJ. The encephalopathic neonate: choosing the proper imaging technique. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;**18**:1816-1820.
- (13) Centro Latino Americano de Perinatología y Desarrollo Humano (Clap OPS/OMS). Estadísticas de la Región de América Latina y Caribe. Disponible en: [www.clap.ops-oms.org](http://www.clap.ops-oms.org)

### 3. Alcance y objetivos

#### 3.1. Tipo de Guía y Alcance

Se trata de una guía de manejo (diagnóstico y terapéutico) del recién nacido con sospecha o confirmación de asfixia perinatal. Las condiciones de interés para la presente guía se enumeran en el aparte de objetivos específicos (tópicos). Las recomendaciones cubren aspectos involucrados en la atención clínica (prestación de servicios individuales de salud) de recién nacidos con sospecha o confirmación de asfixia perinatal que demandan atención clínica en sala de partos y cuidados subsecuentes en unidades de recién nacidos nivel II o III de complejidad de atención en salud. No cubre aspectos de promoción de salud, prevención primaria o rehabilitación ni atención de la madre gestante ni el proceso de atención del parto, excepto en algunas recomendaciones específicas en las que se menciona que su alcance incluye actividades ante parto. Se consideran aspectos del manejo inicial, el proceso diagnóstico, la decisión acerca de manejo ambulatorio u hospitalario, tratamiento, evaluación de resultados del tratamiento y terminación de las intervenciones terapéuticas (alta ambulatoria u hospitalaria).

La intención de los desarrolladores es que las afirmaciones y conceptos enunciados en las guías sean considerados no solamente como recomendaciones para el manejo adecuado de casos sino como estándares de calidad de procesos de atención específica, que puedan ser utilizados para evaluar la calidad de procesos de atención de recién nacidos (condición específica) y generar indicadores de calidad de procesos. La presente guía tiene carácter prescriptivo (recomienda) y no debe interpretarse como una norma de obligatorio cumplimiento.

#### 3.2. Propósitos:

- Mejorar la calidad de la atención en salud y la utilización racional de recursos en el cuidado clínico de los recién nacidos.
- Disminuir la variabilidad injustificada en el manejo diagnóstico y terapéutico del recién nacido.
- Ayudar a consolidar una cultura de formulación de políticas en salud y de práctica clínica racional, basada en evidencia, susceptible de ser auditada, evaluada y mejorada.
- Generar modelos de evaluación de resultados de investigación (investigación integrativa: guías de práctica clínica) que permitan de manera pragmática medir e interpretar indicadores de impacto sencillos, válidos y útiles, que sirvan como base para el aseguramiento de la calidad de atención basada en evidencia, del recién nacido.

### 3.3. Objetivo General

Desarrollar de manera sistemática guías de atención integral y parámetros de práctica de atención en salud para el recién nacido con sospecha o confirmación de asfixia perinatal con énfasis en la atención hospitalaria en unidades de recién nacidos y aspectos relacionados con el alta hospitalaria adecuada y oportuna. La guía está basada en la mejor y más actualizada evidencia disponible, con recomendaciones jerarquizadas según nivel de evidencia y grado de recomendación, que no solo sirvan como bases para orientar la práctica clínica sino que puedan ser utilizadas para diseñar, desarrollar y llevar a cabo actividades de aseguramiento de la calidad de atención.

### 3.4. Objetivos Específicos

Ensamblar una Grupo desarrollador de la Guía integrado por expertos metodológicos y de contenido, usuarios (clínicos –médicos y no médicos- a quienes van dirigidas las recomendaciones), representantes de la población blanco, academia (a través de la vinculación de expertos metodológicos y temáticos pertenecientes a las universidades del consorcio), gestores (representantes del Ministerio de Salud y Protección Social) y sociedades científicas relevantes como las de Pediatría y Neonatología (expertos metodológicos y de contenido), para el desarrollo de la guía.

Realizar un diagnóstico metodológico y de contenidos de las principales guías de manejo del recién nacido con asfixia perinatal.

Adoptar, adaptar y/o desarrollar grupos de recomendaciones basadas en evidencia (Guías de Práctica Clínica) acerca de los siguientes tópicos:

- Sospecha, identificación y diagnóstico de asfixia perinatal en el período neonatal.
- Manejo inicial (evaluación y tratamiento) del recién nacido con sospecha de asfixia perinatal
- Tratamiento específico intrahospitalario del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica secundaria a asfixia perinatal moderada o severa.

La prevención y detección antenatal así como recomendaciones acerca de tratamiento de complicaciones, rehabilitación y seguimiento prolongado (más allá de la hospitalización primaria del recién nacido) exceden el alcance de la presente Guía. La guía no aborda aspectos normativos ni administrativos de sistemas y servicios de salud.

### **3.5. Población Blanco**

Las recomendaciones van dirigidas al manejo en sala de partos y en el período neonatal del recién nacido (RN) con sospecha o confirmación de Asfixia Perinatal (AP). Aunque algunas recomendaciones son aplicables a prematuros, los recién nacidos prematuros no forman parte de la población blanco de la presente guía.

### **3.6. Usuarios**

Personal clínico asistencial que brinda cuidados al recién nacido atendido u hospitalizado en los niveles II y III de atención. Esto incluye a médicos generales, pediatras y neonatólogos implicados en el manejo hospitalario. Las recomendaciones no van dirigidas a sub-especialistas pediatras pero si deben modelar las políticas de manejo.

### **3.7. Ámbito asistencial:**

La guía hace recomendaciones para el manejo del recién nacido con sospecha o confirmación de AP en los niveles II y III de complejidad de atención. En el caso que un nacimiento ocurra en una institución de nivel I, el recién nacido asfíctico debe ser remitido a un servicio de nivel superior de complejidad de atención. El proceso de estabilización, transporte y regionalización de la atención neonatal excede el alcance de la presente guía.

## 4. Metodología

### 4.1 Marco conceptual

Las guías para la práctica clínica (GPC) basadas en la evidencia han sido definidas como: “recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para asistir a los profesionales de la salud y a los pacientes en la toma de decisiones respecto al cuidado de salud más apropiado, en circunstancias clínicas específicas”(1). Representan la síntesis de grandes volúmenes de conocimiento en un formato apto para ser usado por quienes participan en la toma de decisiones sobre la salud. Esto incluye a médicos y a otros profesionales de la salud que prestan directamente el servicio, administradores, hacedores de políticas, actores de sistemas de aseguramiento, pacientes y sus familias. Cuando las GPC se desarrollan siguiendo métodos rigurosos son consideradas como una forma de investigación original integradora(2;3).

Las GPC están dirigidas a problemas específicos del sector salud y pueden referirse a diagnósticos clínicos, síndromes o a condiciones clínicas generales. La hipótesis subyacente a las GPC es considerar que una actuación adecuada en el momento oportuno de cada fase de la historia natural de la enfermedad, supone evitar el inicio de muchas patologías, produce una mejora en su pronóstico y en su calidad de vida, reduce las complicaciones y disminuye los costos asociados a las fases más avanzadas. Las GPC proponen todas las actividades que hay que realizar por parte del personal de salud en todos los niveles de atención, a lo largo de la historia natural de la enfermedad, precisando la relación entre los profesionales y definiendo el sistema de evaluación(4).

Las GPC basadas en evidencia, desarrolladas rigurosamente y con independencia editorial son potentes herramientas de mejoramiento de la calidad de los servicios de salud.

La elaboración de GPC exige la conformación de grupos expertos, asesores metodológicos y otros actores involucrados o afectados por los procesos asistenciales. Se requiere de una participación amplia de numerosos actores del proceso en momentos definidos del mismo. Adicionalmente se debe contar con revisores externos al proceso y árbitros locales e internacionales que den fe de su calidad y pertinencia.

### 4.2 Aspectos generales

De acuerdo con los términos de referencia de la convocatoria, la entidad contratante se comprometió a entregar 5 productos: a) Documento que describa la guía de práctica clínica, en versión larga y corta dirigido a profesionales de la salud (usuarios); b) Documento que describa la guía de práctica clínica dirigido a pacientes (población blanco) c) Documento que reporte la conducción y resultados de las

evaluaciones económicas realizadas; d) Documento que describa las estrategias de difusión propuestas y los indicadores propuestos para el seguimiento; y e) Documento con retroalimentación sobre la Guía Metodológica y análisis crítico de la metodología propuesta, con sugerencias para mejoramiento y documentación del proceso de socialización y legitimación de la guía.

En la siguiente descripción de la metodología se describen los procesos y estrategias relacionadas con el producto a.

#### **4.2.1 Diseño**

Se trata de una investigación integradora realizada para desarrollar recomendaciones basadas en evidencia. Cada recomendación es la respuesta a una pregunta científica relacionada con el proceso de cuidado en salud específico dentro de los tópicos clínicos abordados por la guía. Las preguntas se plantean a propósito de cada punto en el proceso de atención en salud en el que el usuario de la guía y su paciente (en el caso del recién nacido, sus padres) tienen que tomar decisiones con respecto a intervenciones específicas. Para la respuesta a cada pregunta se lleva a cabo una revisión sistemática de la literatura científica (búsqueda, selección, recuperación, extracción de información, apreciación crítica y elaboración de tablas de evidencia). Según las especificidades de cada pregunta, puede ser necesario también llevar a cabo estimaciones de utilidad esperada (análisis de decisiones).

Para la descripción de la metodología se utiliza la estructura propuesta en la Guía Metodológica(5) que contempla 2 fases: preparatoria y desarrollo de recomendaciones, con etapas sucesivas en cada fase. Adicionalmente se describe el proceso de cierre, con la validación, evaluación por pares y socialización. Luego se describen en detalle los aspectos metodológicos de la generación de recomendaciones. Los aspectos relacionados con evaluación económica, se abordan en el documento que informa el proceso y los resultados de las evaluaciones económicas llevadas a cabo en puntos seleccionados dentro de los tópicos abordados por cada guía, en la segunda sección del presente documento.

#### **4.2.2 Fase preparatoria**

##### **4.2.2.1 Estructura funcional del grupo desarrollador**

Para la realización del proyecto se utiliza la siguiente estructura funcional:

#### 4.2.2.1.1 Coordinación general del proyecto

Desarrollada por tres co-directores designados por las universidades que establecieron la Alianza Universitaria. Coordinan el ensamblaje de los grupos y equipos que dan apoyo al desarrollo de cada una de las guías abordadas por la Alianza Universitaria.

#### 4.2.2.1.2 Unidades de apoyo

Se configuran tres unidades de apoyo que dependen de los coordinadores de la Alianza Universitaria. Cada unidad está conformada por el agregado del recurso humano disponible en cada una de las universidades participantes. El recurso humano de cada universidad se utiliza primariamente para el desarrollo de las guías que cada universidad coordina y lidera, pero los miembros de las otras universidades pueden prestar apoyos específicos y sirven como pares y proveen control de calidad cruzado. Las unidades prestan apoyo y proveen personal de su área para integrar o asesorar a cada grupo desarrollador de guías.

Adicionalmente la alianza universitaria cuenta con apoyos internacionales tales como el National Institute for Clinical Excellence (NICE) de la Gran Bretaña que ofrecen soporte para tareas específicas que incluyen capacitación en modelado y evaluación económica

Las unidades de apoyo son:

##### 4.2.2.1.2.1 Apoyo metodológico

Está integrado por todos los epidemiólogos clínicos, epidemiólogos generales, salubristas, expertos en informática, asesores bioestadísticos y asistentes de investigación. Estandariza aspectos metodológicos y hace control de calidad de productos. Provee foro de discusión de aspectos metodológicos para los expertos metodológicos asignados a cada fuerza de tarea y canaliza asesorías externas. Brinda apoyo para búsquedas sistemáticas, apreciación crítica y elaboración de tablas de evidencia.

##### 4.2.2.1.2.2 Apoyo en evaluación económica

Está integrado por todos los economistas clínicos, economistas de la salud, expertos en informática, expertos en análisis de decisiones y modelado, asesores bioestadísticos, asistentes de investigación en economía, disponibles en la Alianza Universitaria. Estandariza aspectos metodológicos de análisis económico, incluyendo priorización de preguntas económicas en cada fuerza de tarea y hace control de calidad de productos. Brinda apoyo a las fuerzas de tarea asignando expertos en evaluación económica.

Brinda apoyo para desarrollo de todos los aspectos de una evaluación económica. Provee foro de discusión sobre evaluaciones económicas y canaliza asesoría de expertos internacionales.

#### 4.2.2.1.2.3 Apoyo administrativo

Está integrado por los gerentes de proyecto en cada universidad, asistentes y acceso a instancias administrativas necesarias. Brinda apoyo administrativo específico a las otras unidades de apoyo y a las fuerzas de tarea. Tiene aspectos generales en los que asesora y administra recursos de la Alianza Universitaria y aspectos específicos para cada Universidad participante.

#### 4.2.2.1.3 Fuerzas de tarea

Son los grupos desarrolladores de las guía. Se ensambla una fuerza de tarea para cada guía (se identifica como guía, en el caso del grupo temático de Recién Nacidos, a cada uno de los 6 subgrupos enumerados en la convocatoria). Una fuerza de tarea está conformada por 2 equipos:

##### 4.2.2.1.3.1 Equipo técnico

Un experto de contenido (que coordina la fuerza de tarea y puede ser simultáneamente experto de contenido y metodológico –deseable-), un experto metodológico (epidemiólogo clínico o disciplina afín, miembro del grupo de apoyo metodológico) y al menos un asistente de investigación (en principio estudiante de maestría en epidemiología clínica). Son personal académico de planta de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana y dependiendo de la guía, de alguna de las Universidades aliadas (Universidad Nacional de Colombia y Universidad de Antioquia). Recibe apoyo del grupo de apoyo económico a través de un experto asignado tiempo parcial. Puede recibir más apoyo de los grupos metodológico y económico para tareas específicas, de acuerdo con los coordinadores de cada grupo de apoyo.

##### 4.2.2.1.3.2 Equipo de trabajo

Constituido por representantes de los actores involucrados, convocados por el líder de cada fuerza de tarea, con el aval de la Alianza Universitaria, y con el apoyo y aval del Ministerio de Salud. Los actores involucrados pertenecen a las categorías que se definen a continuación:

##### 4.2.2.1.3.2.1. “Clientes” (gestores)

Son organizaciones involucradas en la toma de decisiones o regulación destinada a la provisión de servicios de salud (ya sea a nivel individual o colectivo) en diferentes niveles: generadores de políticas

(Ministerio de la Protección Social), autoridades de salud departamental o municipal. Lo que caracteriza a un “cliente” es que tiene la habilidad de modelar y/o regular el proceso de toma de decisiones de interés para un área de salud específico. Para el caso de este proyecto el principal cliente es la entidad gestora, es decir el Ministerio de Salud de la República de Colombia. Los representantes del Ministerio son puntos de contacto con la entidad gestora, pero no participan activamente en la formulación de recomendaciones.

#### *4.2.2.1.3.2.2. Usuarios*

Son quienes van a llevar a cabo las recomendaciones, lo que a un nivel operativo implica usar las recomendaciones específicas como ayuda para tomar decisiones. Se escogen clínicos de las áreas de neonatología (al menos un pediatra o neonatólogo y al menos un enfermero licenciado que trabaje en neonatología) a los que se tenga acceso a través de las entidades de salud asociadas a las universidades de la Alianza Universitaria. Los usuarios funcionan como expertos sobre los aspectos prácticos de la intervención y a través suyo se puede tener acceso a la opinión de otros usuarios no involucrados en el desarrollo de la guía.

#### *4.2.2.1.3.2.3. Población blanco*

Son representados por padres de prematuros o de recién nacidos hospitalizados que estén recibiendo atención al ser convocados y también padres de familia.

#### *4.2.2.1.3.2.4. Estamento académico*

Profesionales expertos de contenido y/o metodológicos, con actividad académica (profesores universitarios, investigadores). Esta categoría incluye a los expertos que conforman el Equipo Técnico, pero no se limita a ellos, se convoca a otros miembros de estamentos académicos que representen otras disciplinas involucradas y a los Miembros de las asociaciones profesionales relevantes, que en este caso corresponden a la Sociedad Colombiana de Pediatría y la Asociación Colombiana de Neonatología.

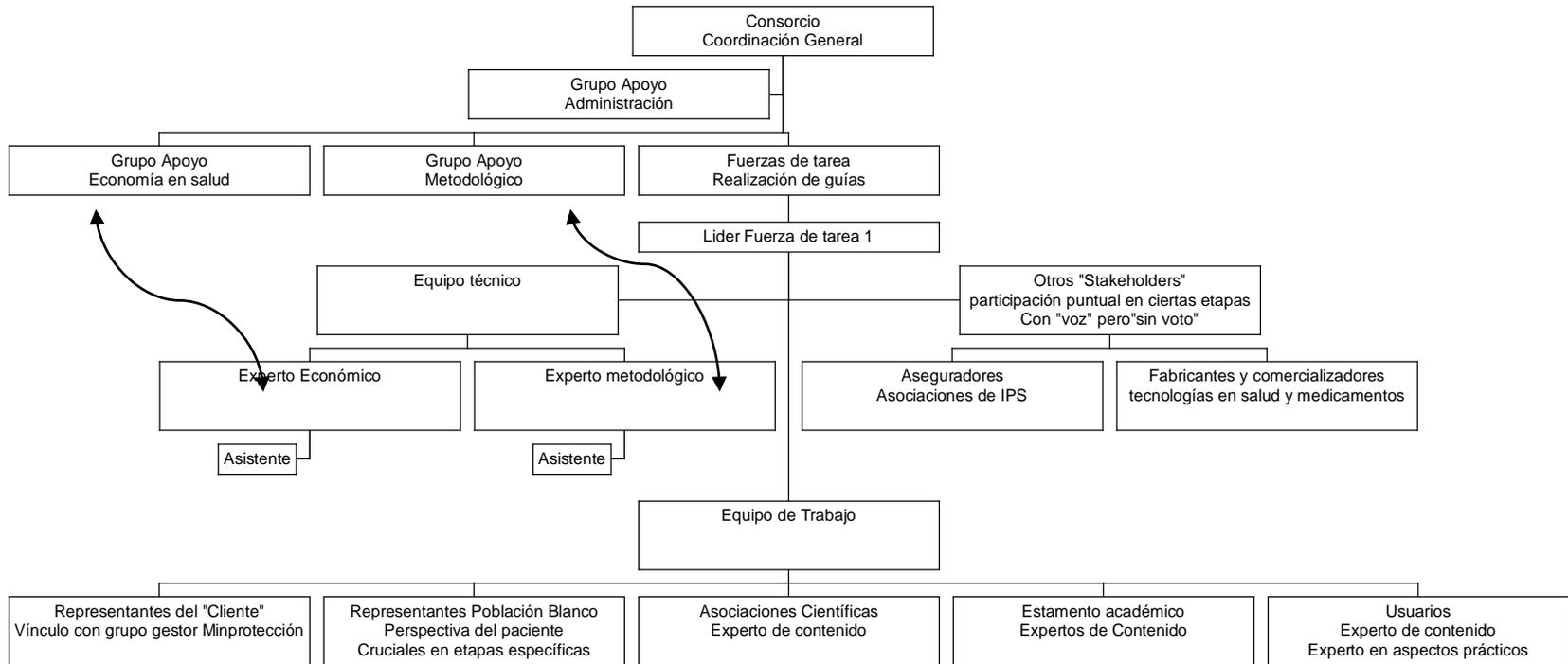
#### *4.2.2.1.3.2.5. Otros actores*

Voceros de los aseguradores (EPS) y de proveedores de tecnología médica e insumos. En la estrategia que se planteó, no se les incorporaba a la fuerza de tarea (conflictos de interés, preservación de la independencia de los desarrolladores) pero sí se recogía su contribución en diferentes fases tales como la formulación de las preguntas y la validación externa. Su participación en estas instancias es de la modalidad “con voz pero sin voto”.

#### *4.2.2.1.3.2.6. Grupo de soporte*

La Unidad Académica responsable del desarrollo del proyecto de guías de atención integral del Recién Nacido en la Pontificia Universidad Javeriana es el Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística (DECB) de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana. El DECB cuenta con el recurso humano, técnico y físico necesario para servir como fuente de recursos específicos para las actividades del Proyecto, y se constituye así en el grupo primario de apoyo general. Los integrantes de los grupos de apoyo proveen soporte puntual para el desarrollo de tareas específicas. Ejemplos de dichas tareas son los procesos de capacitación en fundamentos de medicina basada en evidencia para los integrantes de las fuerzas de tarea, o la realización de búsquedas sistemáticas de la evidencia para preguntas específicas.

4.2.2.2 Organigrama



#### 4.2.2.3 Declaración de conflictos de interés

Para la declaración de potenciales conflictos de interés y la decisión sobre si tales potenciales conflictos inhiben de forma parcial o total a un miembro de la fuerza de tarea para participar en aspectos específicos del proceso o incluso para imposibilitar cualquier tipo de participación, se intentó utilizar el proceso descrito en la Guía Metodológica(5) (pág. 92). El sistema no funcionó, las declaraciones fueron incompletas y genéricas. Candidatos a participar, con obvios conflictos de interés aparecían en las declaraciones como libres de conflicto. El proceso se rediseñó y aplicó, luego de una prueba piloto y de común acuerdo con los representantes de las entidades gestoras (Ministerio de salud y Colciencias). Las modificaciones al proceso de declaración de conflictos de interés se reportan en otro documento.

Como consecuencia de la modificación de la metodología de identificación y manejo de conflictos de interés, el proceso final fue el siguiente: todos los integrantes formales del grupo desarrollador hicieron una declaración explícita de potenciales conflictos de interés, que fue utilizada para decidir el alcance de su participación: plena en todas las recomendaciones, o restringida según el conflicto específico. En conflictos parciales o indirectos, el participante podía opinar pero no contribuir al consenso y en conflictos directos se abstenía de participar en cualquier aspecto de la generación de la recomendación afectada.

#### 4.2.2.4 Desarrollo de actividades en la fase preparatoria

##### 4.2.2.4.1 Conformar los grupos de desarrolladores (Fuerzas de tarea) a partir de los recursos de los Grupos de Apoyo de la Alianza Universitaria

Los núcleos de las Fuerzas de tarea están conformados se conformaron de acuerdo con la descripción previa.

##### 4.2.2.4.2 Capacitación

La fase de capacitación de las fuerzas de tarea se centró en dos aspectos fundamentales:

###### 4.2.2.4.2.1 Estandarización

Para asegurar que todos los miembros de la fuerza de tarea manejen un lenguaje común tanto en conceptos básicos de medicina basada en la evidencia como en elaboración y uso de guías de práctica clínica. La fase de estandarización fue llevada a cabo por miembros del grupo de soporte metodológico, y por parte de invitados internacionales (National Institute of Clinical Excellence del Reino Unido, –

NICE-, Universidad de McMaster –Canadá-, New Zealand Guidelines Development Group, the Cochrane Collaboration), mediante la realización de cinco talleres:

1. Lenguaje y conceptos básicos de medicina basada en la evidencia (Dpto. de Epidemiología Clínica y Bioestadística -DECB-, PUJ), Curso virtual en la plataforma Blackboard de la Pontificia Universidad Javeriana.
2. Introducción a la elaboración y uso de guías de práctica clínica basadas en la evidencia, incluida adaptación (DECB y New Zealand Guidelines Development Group).
3. Técnicas de evaluación de niveles de evidencia y graduación de recomendaciones (GRADE). (McMaster, Grupo GRADE y DECB)
4. Técnicas de síntesis de evidencia (meta-análisis –Cochrane-) y de análisis de decisiones (NICE)
5. Estrategias de implementación de recomendaciones (NICE).

#### 4.2.2.4.2.2 [Capacitación en evaluación económica](#)

Adicionalmente y con la participación de grupos de soporte internacional (NICE) se llevó a cabo un taller avanzado sobre evaluación económica de intervenciones (que incluye modelos y análisis de sensibilidad probabilístico).

### 4.2.3 *Fase de desarrollo de la GAI*

En la fase de desarrollo se llevaron a cabo 3 pasos:

#### 4.2.3.1 [Fase de conceptualización](#)

Participó la totalidad de la fuerza de tarea (equipo técnico y de trabajo). Involucraba dos actividades: a) Generar el modelo de historia natural-curso clínico e identificación de puntos de toma de decisiones; b) Planteamiento de las preguntas claves de la guía e identificación de desenlaces. Esta fase fue desarrollada durante la preparación de las propuestas para la convocatoria y formó parte del cuerpo de contenidos que fueron aprobados antes de la iniciación del desarrollo de las guías. Se hizo un ejercicio de validación después del ensamblaje de las fuerzas de tarea, a través de una reunión convocada por el Ministerio, Las universidades de la Alianza y las asociaciones profesionales participantes.

#### **4.2.3.2 Fase de revisión sistemática de evidencia**

Primordialmente a cargo del equipo técnico con la colaboración para tareas específicas de miembros del Grupo de soporte y de expertos de contenido de la fuerza de tarea con entrenamiento en apreciación crítica.

Implicaba generar estrategias de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión, realizar la búsqueda, tamizado y recuperación de evidencia, apreciación crítica para asignación de niveles de evidencia y extracción de información para generar los perfiles de evidencia y los resúmenes de hallazgos, que se emplearon en la generación de recomendaciones específicas, usando primordialmente la metodología GRADE.

#### **4.2.3.3 Fase de generación y graduación preliminares de recomendaciones**

Participó toda la fuerza de tarea. En esta fase se le daba la forma final a las recomendaciones teniendo en cuenta los aspectos que se describen más adelante.

Las recomendaciones además incluyen una explicación de su lógica, las alternativas que se consideraron y para la graduación se tienen en cuenta los aspectos de eficacia, efectividad y eficiencia además de aplicabilidad local y equidad. También se identifican eventuales indicadores de cumplimiento y se enumeran vacíos de información y necesidades de investigación.

#### **4.2.4 Fase de Evaluación y validación**

Esta fase comprende 2 procesos independientes que se llevan a cabo en paralelo.

##### **4.2.4.1 Revisión y evaluación por pares externos**

Se somete el documento final a revisión por pares designados por las entidades gestoras.

##### **4.2.4.2 Reunión promovida por las asociaciones profesionales participantes en la Fuerza de tarea**

Participan expertos temáticos y representantes de las organizaciones interesadas, tales como: los entes reguladores de salud a nivel nacional y local, las aseguradoras, las instituciones prestadoras de servicios, los pacientes, las casas de innovación tecnológica y la industria farmacéutica. Se trata en síntesis de una versión ampliada de la fuerza de tarea.

Los líderes metodológico y temático evalúan la retroalimentación obtenida y realizan las modificaciones que consideren pertinentes a cada una de las recomendaciones, que son compartidas con los miembros de la Fuerza de tarea. La versión final de las recomendaciones y su graduación se conciliará por técnicas informales de generación de consenso. En caso de discrepancias insalvables, se utilizarán técnicas formales de consenso (Delphi, grupos nominales).

#### **4.2.4.3 Preparación de documentos finales**

La realiza el Equipo Técnico, con colaboración de los miembros del Equipo de Trabajo y apoyos específicos prestados por el Grupo de Soporte, según sea necesario.

#### **4.2.5 Proceso de socialización (no es una fase, es continuo)**

Durante el desarrollo de las guías los diferentes productos (preguntas clínicas, recomendaciones preliminares, resultados de la evaluación económica) fueron socializados y legitimados en 3 grupos de reuniones abiertas al público a lo largo del proceso de generación de las guías.

Los documentos finales van a ser presentados en reuniones académicas abiertas al público, convocadas por el Ministerio de Salud y el texto completo de cada guía estará disponible en Internet.

Los representantes de las asociaciones científicas, en conjunto con los demás miembros de la fuerza de tarea harán la difusión de la guía no solo en las reuniones científicas regulares de cada asociación (congresos de las especialidades) sino en eventos específicos de difusión, en diferentes ciudades del país. Cada guía será publicada en la página web de cada asociación y un resumen del texto será publicado en su revista científica.

## 4.3 Aspectos específicos: Generación de las Guías de práctica clínica basadas en evidencia

### 4.3.1 Primera etapa: evaluación adaptación y desarrollo de guías de práctica clínica: Procedimiento general del desarrollo de recomendaciones basadas en evidencia

#### 4.3.1.1 Primera etapa: determinación del tópico, alcances y objetivos.

La Guía Metodológica(5) describe en la primera etapa los pasos 3 a 8 que se refieren a la determinación del tema general de la guía, la identificación de objetivos, alcances y preguntas generales que responderá la guía. La Guía Metodológica propone un sistema de concertación con el grupo gestor (Ministerio de Salud) que define, de común acuerdo con la entidad contratada para el desarrollo de la guía, todos estos elementos. Este proceso propuesto no fue factible, debido a que la escogencia de los tópicos sobre los que se realizarían guías fue llevada a cabo previamente, por el grupo gestor. Una vez determinados los tópicos, la entidad gestora lanzó una convocatoria para el desarrollo de guías. En los términos de referencia de la convocatoria, el grupo gestor exigió que el proponente hubiese desarrollado ya los aspectos referentes a objetivos, alcances y preguntas como parte de la propuesta. De hecho, los resultados de estos pasos ya han sido descritos y específicamente las preguntas y los desenlaces de interés fueron sometidos a un proceso de socialización y validación, tal como se describió en la sección precedente. Los proponentes, en la propuesta incluimos y desarrollamos los siguientes puntos, previstos en la Guía metodológica:

#### 4.3.1.1.1 Evaluación explícita acerca de la pertinencia de los temas específicos sobre los que se elaborarán las guías

- Importancia del tema escogido (por el grupo gestor, no por los proponentes)
- Carga de enfermedad (global y según regiones). Se destacaban diferencias regionales.
- Impacto diferencial: se evaluaba y describía si la mortalidad, la morbilidad severa y otros desenlaces de importancia eran más frecuentes en algunos grupos poblacionales específicos, en particular comunidades y grupos económicamente desfavorecidos o vulnerables por cualquier otra causa.
- Variación amplia y/o inesperada en la toma de decisiones relacionada con las intervenciones en salud que dificultara entender si las prácticas sobre las que se hacen recomendaciones son en el momento presente racionales, efectivas, costo-efectivas y llegan equitativamente a todos los grupos poblacionales incluyendo los más vulnerables.

- Variación amplia o inesperada en los desenlaces de salud, quizás ligada a variabilidad indeseada en las prácticas clínicas.
- Decisiones y prácticas clínicas prevalentes no basadas en evidencia sino en otros factores que pudiesen comprometer la efectividad de las intervenciones actualmente recomendadas.
- Potencial de mejoría de la calidad de atención con la formulación de recomendaciones específicas basadas en evidencia
- Posibilidad de mejorar los desenlaces en salud
- Posibilidad de mejorar las decisiones clínicas
- Evidencia de intervenciones eficaces: intervenciones efectivas y financieramente factibles están disponibles pero no son ampliamente utilizadas
- Posibilidad de racionalizar el uso de recursos
- Énfasis especial en enfermedades causadas o empeoradas por prácticas clínicas inapropiadas: enfermedades iatrogénicas, efectos adversos, etc.

Estos aspectos quedaron reflejados en la introducción, la justificación y el marco teórico de los textos de las propuestas que fueron seleccionadas y aprobadas.

#### 4.3.1.1.2 Identificación del propósito

Debido a que los términos de referencia no son explícitos con respecto al tipo de propósito, éste deberá ser determinado por el Ministerio de Salud. El propósito puede ser:

- Normativo (estándares de calidad de atención y/o parámetros de práctica), y en ese caso determinar estándares mínimos (calidad de conformidad, requisitos mínimos), estándares deseables (calidad por requisitos) o estándares de excelencia (calidad excelsa)
- Prescriptivo (recomendaciones). La opinión de la Alianza Universitaria, desarrolladora de las GPC es que el propósito sea prescriptivo y no normativo.

#### 4.3.1.1.3 Objetivos

La formulación de objetivos ya se realizó en la propuesta y fue refinada y validada por cada fuerza de tarea siguiendo los siguientes lineamientos:

#### 4.3.1.1.3.1 Contenido

Tema de salud principal: atención integral del RN (guías específicas dentro del grupo de recién nacidos: RN prematuro, RN sano, asfixia perinatal, Sepsis neonatal temprana, dificultad respiratoria del RN y detección neonatal de anomalías congénitas y errores innatos del metabolismo. Se hace énfasis en el manejo hospitalario y se abordan aspectos de prevención, manejo y prevención de secuelas. Aun cuando se tocan temas de manejo subespecializado y rehabilitación, estos son materia de guías específicas diferentes.

#### 4.3.1.1.3.2 Población

En principio se dirige a todos los recién nacidos vivos. El grupo desarrollador identificó subpoblaciones específicas para quienes estas recomendaciones no sean apropiadas, como por ejemplo prematuros con malformaciones mayores severas o incompatibles con la vida, prematuros gemelos siameses, etc.

#### 4.3.1.1.3.3 Usuarios

Primariamente médicos generales, pediatras y neonatólogos que manejan recién nacidos. Algunas recomendaciones específicas van dirigidas a obstetras o a personal de enfermería (se aclara en cada recomendación cuando es pertinente)

#### 4.3.1.1.3.4 Alcance

Nacional, todos los regímenes de salud vigentes en el país y todos los niveles de complejidad de atención. Hay recomendaciones específicas cuyo alcance y usuarios puede ser diferente, en ese caso se especifica en el texto mismo de la recomendación.

#### 4.3.1.1.4 Contextualización del problema

El ejercicio de contextualización se realizó durante la propuesta para la elaboración de la presente guía. La información fue actualizada y ampliada por la fuerza de tarea y comprendió los siguientes aspectos:

##### 4.3.1.1.4.1 Información básica

Carga de enfermedad, problemas en los que se toma decisiones, controversias, etc.

#### 4.3.1.1.4.2 Construcción de un modelo

Se realizaron modelos que representaran un escenario clínico genérico, que podía incluir diagramas o gráficos (flujogramas, algoritmos, diagramas de influencia, árboles de decisiones, etc.). En principio se utilizaron representaciones de la historia natural-curso clínico del padecimiento de tipo lineal explicativo (modelo de la historia natural de la enfermedad de Leavell y Clark y los niveles de prevención contemplados en el mismo(6)), que permitía identificar la cadena de eventos en el desarrollo del padecimiento desde los factores causales remotos hasta los desenlaces, y que también permitía identificar las decisiones sobre intervenciones destinadas a alterar favorablemente los estados de salud del paciente en los dominios de la promoción y mantenimiento de la salud (actuar sobre factores de riesgo y causales remotos, generales y específicos), prevención primaria (impedir que se complete el complejo causal o impedir que se cruce el umbral patogénico), prevención secundaria (manejo diagnóstico y terapéutico, acción sobre umbral clínico y período de estado, actuar sobre factores pronósticos), prevención terciaria (prevención de terminación prematura de la vida y de secuelas) y rehabilitación. Este modelo sirvió también para evaluar la pertinencia y adaptabilidad de recomendaciones provenientes de otras guías, como se describe más adelante.

#### 4.3.1.1.4.3 Preguntas clínicas

El proceso de formulación de preguntas se realizó preliminarmente para la convocatoria. Una vez se inició el trabajo, las preguntas fueron revisadas y validadas por las fuerzas de tarea. Para cada uno de los temas que abordó cada una de las guías (identificados en los objetivos específicos) se realizaron preguntas específicas que guiaron la revisión sistemática de la evidencia y cuyas respuestas fueron la base de las recomendaciones específicas.

En cada tema y siguiendo el modelo que representa el escenario clínico específico se formulaban tres interrogantes: a) qué sujetos o pacientes de la población blanco de la guía presentan la condición de interés o el problema sobre el que se pretende hacer una recomendación, b) cuáles alternativas hay disponibles para enfrentar el problema y c) cuáles son los desenlaces sobre los que se quiere influir.

Por ejemplo, en el tema Maduración pulmonar anteparto, los interrogantes de interés son:

- a) en el caso de amenaza de parto prematuro ¿cuál es el riesgo de problemas de dificultad respiratoria y mala adaptación pulmonar según la edad gestacional del embarazo? (¿cuál es el riesgo de inmadurez pulmonar si el parto ocurre a la semana 32, a la 33, a la 34, a la 35 etc.?)
- b) ¿Cuáles son las medidas profilácticas para maduración pulmonar anteparto que han sido propuestas o que están siendo utilizadas (dexametasona, betametasona, dosis, a partir de qué edad gestacional, repetición de administración, etc.)?

- c) Efectividad: ¿cuales son los desenlaces de importancia que en los que se busca influir: (mortalidad, frecuencia de enfermedad de membrana hialina, cambios en la severidad; seguridad: trastornos neurológicos, etc.; recursos consumidos)?

Posteriormente se procedía a la elaboración de un mapa de preguntas que constituía la estructura conceptual y funcional de cada guía. El mapa de preguntas era exhaustivo y completo en todos los aspectos clínicos que se decidió tratar en el alcance de la guía.

A partir de las preguntas aprobadas, se procedió a su re-formulación con la estrategia PICOT (Patient, intervention, control outcome, time) A la estrategia se añade además la identificación del dominio de la pregunta (D-PICOT-R):

- Dominio: historia natural y curso clínico, examen físico, tamizado, examen diagnóstico, intervenciones preventivas, terapéuticas, paliativas o de rehabilitación, pronóstico, calidad de vida y consecuencias económicas de la enfermedad y su manejo.
- Población (criterios de inclusión y exclusión)
- Exposición (factor de riesgo o pronóstico, intervención diagnóstica o terapéutica, etc.)
- Exposición de control
- Desenlace:
  - Centrado en enfermedad (morbilidad, mortalidad, marcadores biológicos, etc.)
    - Próximos
    - Remotos
  - Centrados en el paciente (próximos y/o remotos)
    - Calidad de vida
    - Satisfacción
    - Funcionalidad y discapacidad (física, psicológica, social)
  - Recursos y costos (el R suplementario de PICOT-R)
- Tiempo (horizonte temporal del desenlace, tiempo hasta evento).

La estrategia PICOT fue diseñada fundamentalmente para ayudar en la evaluación de intervenciones (profilaxis, tratamiento, rehabilitación) y resultó insuficiente para preguntas de historia natural y curso clínico y particularmente para preguntas sobre utilidad de estrategias clasificatorias (tamización, diagnóstico). En esos casos, la búsqueda de la literatura se fundamentó en preguntas de formato abierto. En las preguntas sobre intervenciones se usó el siguiente formato: cuál es la evidencia de que en sujetos... (población de interés, criterios de inclusión y exclusión) expuestos a... (exposición de interés) cambia... (desenlace de interés) por comparación con sujetos similares expuestos a... (exposición de control).

#### 4.3.1.1.4.4 Definición y graduación de los desenlaces

Inicialmente se generó un listado tentativo de desenlaces relevantes teniendo en cuenta tres criterios: 1) factores del paciente, 2) los factores del clínico y 3) los factores del medio (contexto y económicos).

De acuerdo con la Guía Metodológica(5) se identificaron desenlaces relevantes. Elaborando y refinando más el tratamiento de desenlaces que hace la Guía Metodológica, se identificaron desenlaces en los siguientes dominios: centrados en enfermedad (desenlaces clínicos como morbilidad, recaída, etc.), centrados en salud (crecimiento, desarrollo, lactancia, funcionalidad, etc.) y centrados en el paciente (satisfacción, calidad de vida, discapacidad), próximos, intermedios y remotos, y críticos y no-críticos. Se utilizó el instrumento propuesto por la Guía Metodológica para documentar el proceso de valoración explícita de los desenlaces (herramienta 5, página 135(5)). Se tuvo particular cuidado en identificar y evitar el uso de desenlaces sustitutos (blancos terapéuticos clínicos o paraclínicos, que no necesariamente se reflejan en cambios en el estado de salud).

Posteriormente el listado de desenlaces fue priorizado teniendo en cuenta: la importancia relativa asignada por los clínicos, la importancia relativa asignada por los pacientes/cuidadores y la cantidad de evidencia científica lo cual asegura la viabilidad de la inclusión del desenlace.

Los desenlaces que fueron considerados para la formulación de las recomendaciones fueron definidos antes de la realización de la revisión de la literatura por medio de un proceso de consenso informal basado en la clasificación de desenlaces propuesto por el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), desarrollado por el GRADE *working group* internacional(7;8) (<http://www.gradeworkinggroup.org>), tal como se describe a continuación:

La calificación de la importancia relativa de los desenlaces fue asignada por el grupo desarrollador de la GPC (que incluye pacientes) utilizando una escala ordinal tipo Likert entre 1 y 9 para clasificar los desenlaces con mayor relevancia de la siguiente manera: desenlaces con calificación entre 1 y 3 son poco importantes, entre 4-6 son desenlaces importantes pero no críticos y aquellos con puntuaciones entre 7 y 9 fueron considerados críticos (metodología GRADE). Este ejercicio debió ser repetido después de generar la búsqueda de la literatura, de acuerdo con las recomendaciones del grupo GRADE(9).

Además de las consideraciones ya mencionadas, para la identificación de desenlaces relevantes y apropiados se tuvieron en cuenta, de forma explícita los siguientes requisitos: a) Los desenlaces considerados deben ser importantes para los pacientes; b) los desenlaces sustitutos no deben ser considerados desenlaces críticos y c) en caso de que los desenlaces no sean del todo importantes desde

el punto de vista de los pacientes, deben ser importantes desde otras perspectivas como, pagadores de salud, personal clínico o de impacto en la salud pública.

La calificación y definición final de los desenlaces críticos para la formulación de las recomendaciones se realizó mediante un proceso de consenso informal donde participaron los miembros de la Fuerza de tarea y representantes de pacientes y usuarios (personal clínico).

El listado definitivo de los desenlaces críticos considerados fue sometido a un proceso de socialización abierta presencial y electrónica, de donde se obtuvo retroalimentación de diferentes implicados y grupos de interés.

#### **4.3.1.2 Segunda etapa: desarrollo o adaptación de una Guía de práctica clínica basada en evidencia**

##### **4.3.1.2.1 Evaluación y diagnóstico metodológico y de contenidos de las guías de práctica clínica relevantes.**

Se hizo una búsqueda sistemática de GPC basadas en evidencia, consultando bases de datos específicas, que incluyen (pero no se limitan a) las mencionadas en la Guía Metodológica (tabla 23, página 141)(5). Para la enumeración e identificación de guías en uso en Colombia se revisó la documentación pertinente del Ministerio de Salud y Protección Social(10) y de las asociaciones científicas. Además, los expertos de contenido participantes contribuían con información sobre documentos y guías que conocían y que fueron tamizadas para decidir sobre su utilidad.

La evaluación de las guías identificadas la realizó primariamente el grupo de expertos metodológicos que constituyen el equipo técnico de la fuerza de tarea de cada guía, con contribuciones específicas de los expertos de contenido. Para la evaluación no se utilizó el instrumento propuestos por la Guía Metodológica (instrumento DELBI), ya que no está adecuadamente validado. En reunión con el Ministerio de Salud, Colciencias y representantes de otros grupos desarrolladores de guías se decidió utilizar el instrumento AGREE II, que está validado y es universalmente empleado. La descripción de esta modificación se describe en otro documento.

Con los resultados de la evaluación se realizaba una matriz que mostraba la correspondencia entre los objetivos de la guía propuesta y las preguntas y objetivos de la guía candidata para adaptación.

El proceso de búsqueda de guías se llevó a cabo inicialmente de forma general. En los casos en los que no se identificaron guías apropiadas para adaptación, y durante el proceso de generación de recomendaciones *de novo*, se hacía una nueva búsqueda de guías en relación con cada pregunta

específica considerada independientemente, junto con las búsquedas de revisiones sistemáticas y de estudios individuales.

La búsqueda sistemática de guías de práctica clínica basadas en evidencia incluyó las siguientes bases de datos o metabuscadores:

- National Guidelines Clearinghouse (NGCH)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group
- NHS
- PubMed
- EMBASE
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Trip database
- SumSearch 2
- Catálogo de GPC en el Sistema Nacional de Salud de España
- Fistera
- GIN International Guideline Library

Fueron identificadas guías de práctica clínica adicionales a partir de referencias de expertos, investigadores y búsquedas manuales.

Tanto si se decidía adaptar la mayoría de los contenidos de una Guía, como si se decidía hacer adaptación solamente de una recomendación en particular, se utilizaba la metodología propuesta por la colaboración ADAPTE(11) modificada de acuerdo con la propuesta del New Zealand Guidelines Group(12). Los equipos metodológicos tuvieron entrenamiento y asesoría directa de los autores.

El proceso de adaptación incluía los siguientes pasos:

#### 4.3.1.2.1.1 Búsqueda de guías de práctica clínica basadas en evidencia

Se condujo una búsqueda amplia para la identificación de GPC basadas en evidencia con el fin de identificar las fueran relevantes para los tópicos, el alcance y objetivos de la guía propuesta.

#### 4.3.1.2.1.2 Tamización y reducción del número de guías obtenidas

A partir del número total de guías obtenidas se realizó un tamizaje de los títulos y resúmenes evaluando la pertinencia para el tema de la guía en desarrollo y relevancia por el tipo de documento

(guías de práctica clínica basadas en evidencia). En caso de duda, se obtuvo documento en texto completo para verificar su relevancia. Para las guías seleccionadas también se obtuvo el texto completo.

#### 4.3.1.2.1.3 Preselección de guías de práctica clínica

Para escoger el grupo final de GPC que fueron objeto evaluación detallada por parte del GDG. Para esta selección se utilizó la herramienta para preselección de guías de práctica clínica diseñada específicamente para este fin por el GDG. Para que una guía identificada fuera preseleccionada para evaluación posterior debía cumplir los siguientes criterios:

- Ser una guía de práctica clínica basada en evidencia
- Contar con un proceso de desarrollo explícito, un grupo desarrollador y un grupo de expertos.
- Establecer recomendaciones
- Haber sido publicada en una fecha posterior al año 2000
- Incluir dentro de su contenido los alcances y objetivos de la guía en desarrollo
- Tener independencia editorial

#### 4.3.1.2.1.4 Evaluación de calidad y proceso de las guías de práctica clínica

Esta evaluación fue realizada mediante el instrumento AGREE II(7). El instrumento fue aplicado a cada una de las guías por dos evaluadores de manera independiente (ver resultados en anexo de búsqueda y evaluación de GPC). El GDG consideró que para el proceso de adaptación los puntajes obtenidos en los dominios de “Rigor en la elaboración” e “Independencia editorial” son de particular importancia en la decisión sobre la inclusión o exclusión de una guía al proceso de adaptación. A pesar de que el instrumento no permite establecer umbrales de calidad de una guía para ser considerada de buena o mala calidad, el GDG tomó como punto de corte un puntaje mayor a 60% del máximo posible en los dominios “Rigor en la elaboración” e “Independencia editorial” para que una GPC fuera considerada aceptable para ser adaptada.

A partir de esta evaluación se seleccionaron la(s) mejor(es) guía(s) o recomendación(es) para adaptación. Las razones para la inclusión o exclusión de cada uno de los documentos se encuentran registradas en el anexo de búsqueda y evaluación de GPC.

#### 4.3.1.2.1.5 Análisis del contenido de alcances y aplicabilidad

Para identificar si los escenarios, grupos de profesionales, pacientes, consumidores, intervenciones y desenlaces de las guías seleccionadas son similares a los de la guía en desarrollo. También permitió la identificación de vacíos en los tópicos o las preguntas clínicas cubiertas por las guías seleccionadas.

Cuando una pregunta clínica encontraba respuesta en más de una GPC, se llevó a cabo un análisis que comparó las recomendaciones de las diferentes guías, la evidencia de base de cada recomendación y las interpretaciones de la misma para tomar la decisión sobre cual de las recomendaciones sería adaptada o que evidencia sería considerada para la formulación de la recomendación.

A partir de este análisis se tomó la decisión sobre el desarrollo de Novo o adaptación para cada una de las preguntas formuladas en la primera fase de desarrollo de la guía.

#### 4.3.1.2.2 Desarrollo de recomendaciones

Cuando la revisión de guías existentes no permita identificar recomendaciones adecuadas para adopción o adaptación, o cuando se requería generar recomendaciones específicas adicionales, se realizaron los siguientes pasos:

##### 4.3.1.2.2.1 Búsqueda sistemática de la evidencia

De las palabras identificadas durante el proceso de estructuración de preguntas en el formato D-PICOT-R (para intervenciones) o de la pregunta abierta, se definían los términos clave para una búsqueda adecuada de la literatura. Se incluyeron las siguientes bases de datos:

- Cochrane Library
- PubMed
- Embase
- Bireme (Lilacs, Scielo)

Posteriormente se buscaban tanto los términos de materia médica (MeSH en el caso del Index Medicus on line –MEDLINE- y bases de datos relacionadas como Cochrane Central, Sumsearch, Trip, LILACS) como los “preferred terms” (equivalentes a MeSH en la Excerpta Medica on-line –EMBASE-) correspondientes a estas palabras. Se emplearon también búsquedas de texto de sinónimos en todos los campos textuales relevantes. Se incorporaron los filtros validados para identificar revisiones de estudios primarios de acuerdo a los tipos de diseño pertinentes para responder a las preguntas

formuladas, generados y validados por SIGN y actualizados para funcionar con la versión más reciente de EMBASE. En el caso de Medline, se utilizó el motor de búsqueda de la Biblioteca Nacional de Medicina de los EUA, llamado PUBMED, y se utilizaron los filtros diseñados para medicina basada en evidencia generados por el grupo de McMaster e incorporados en PUBMED (Clinical Queries, & other filters).

El proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura y satisfizo los requisitos y estrategias enumerados en la Guía Metodológica. Las búsquedas fueron llevadas a cabo por el equipo técnico de la Fuerza de tarea con la colaboración de funcionarios de la Biblioteca Central de la Pontificia Universidad Javeriana. Se trabajó preferentemente con publicaciones en inglés y español, pero en casos especiales se podía recuperar y traducir documentos en otros idiomas.

Adicionalmente se hicieron búsquedas manuales en listas de referencias de documentos encontrados mediante la búsqueda sistemática y consultas a expertos internos y externos al GDG. Los detalles acerca de las búsquedas para cada una de las preguntas se encuentran en el anexo de protocolos de revisión para preguntas clínicas. Se privilegió la búsqueda de revisiones sistemáticas y meta-análisis sobre estudios primarios porque evitan la duplicación del esfuerzo de revisión para responder a la misma pregunta de investigación.

#### 4.3.1.2.2 Síntesis de la evidencia

Una vez efectuada la búsqueda definitiva en las fuentes de datos elegidas, se procedía a realizar la selección de la literatura relevante en el tema, el listado de referencias se consolidaba en formato RIS en una base de datos EndNote® Web o Reference Manager® 12 (según sistema operativo).

Se definían los criterios de inclusión y exclusión de estudios para cada pregunta formulada y se procedía a la revisión de títulos y resúmenes por parte de los evaluadores. Al menos 2 evaluadores revisaban los listados de títulos y resúmenes para decidir inclusión. En caso de duda o discrepancia, se recuperaba el artículo en texto completo para su evaluación definitiva.

Posteriormente se hacía la consecución del artículo completo, y se evaluaba su calidad. Se hacía extracción de los datos relevantes de los artículos preseleccionados. Para la evaluación de calidad y extracción de datos se usaron los formatos propuestos por SIGN traducidos al español, de acuerdo con la recomendación de la Guía Metodológica(5) (herramienta 18, página 163).

En aquellos casos en los que fue adecuado para cada pregunta, se consideró la aplicación de la técnica de meta-análisis con el fin de combinar los resultados de los estudios que fueran susceptibles de ser combinado utilizando *RevMan 5* de la Colaboración Cochrane (<http://ims.cochrane.org>).

Finalmente se procedía a realizar la presentación de la síntesis de la evidencia científica mediante la construcción de perfiles de evidencia y resúmenes de hallazgos, listos para ser utilizados en la formulación de recomendaciones utilizando la metodología GRADE. En el caso de pruebas diagnósticas, se utilizó parcialmente la propuesta GRADE y se suplementó con estrategias de análisis formal de decisiones (balancear los pesos relativos de los errores de mala clasificación y utilidad de la prueba para el paciente).

#### 4.3.1.2.2.3 Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia para las preguntas sobre intervenciones fue evaluada utilizando el sistema GRADE aplicado a las revisiones sistemáticas, experimentos clínicos aleatorizados o estudios observacionales encontrados. En el sistema GRADE la calidad de la evidencia encontrada para cada desenlace definido como crítico es evaluada para posteriormente obtener una calificación global de la evidencia para cada comparación en estudio. Para cada uno de los desenlaces la calidad de la evidencia depende de los siguientes factores: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia directa o indirecta, imprecisión y riesgo de publicación selectiva de desenlaces.

Para la presentación de la evaluación de la evidencia y resumen de los hallazgos se utilizaron perfiles de evidencia GRADE que fueron producidos utilizando el programa GRADEpro (<http://www.gradeworkinggroup.org>).

Las posibles calificaciones de la evidencia con su significado e interpretación gráfica se presentan en la tabla

**Tabla. Significado y representación gráfica de los niveles de evidencia (GRADE).**

<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Definición</b>	<b>Representación gráfica</b>
Alta	Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca al estimativo del efecto.	⊕⊕⊕
Moderada	Se tiene una confianza moderada en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto este cercano al estimativo del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.	⊕⊕⊖
Baja	La confianza que se tiene en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimativo del efecto.	⊕⊖⊖
Muy baja	Se tiene muy poca confianza en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimativo del efecto.	⊖⊖⊖

Fuente: Traducido del manual de GRADE Profiler. (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

En algunos casos, la evidencia no pudo ser calificada mediante el sistema GRADE; este fue el caso de los estudios sobre desempeño de pruebas diagnósticas y estudios sobre pronóstico pues el sistema no fue desarrollado para este tipo de evaluaciones y su aplicación en estos casos presenta dificultades que generan incertidumbre en las evaluaciones.

En estos casos, la calidad de la evidencia encontrada fue reportada utilizando el sistema SIGN, obteniendo la calificación de cada uno de los estudios a partir de la utilización de las plantillas de evaluación y extracción de datos donde se identifican y califican los criterios metodológicos más importantes según el diseño del estudio en evaluación. La descripción de las posibles calificaciones y su significado en la tabla.

**Tabla. Grados de calificación y su significado para el sistema SIGN**

<b>Calificación</b>	<b>Significado</b>
++	Todos, o la mayoría de los criterios, fueron cumplidos. Se considera muy poco probable que los que no fueron cumplidos hayan alterado las conclusiones del estudio.
+	Algunos criterios fueron cumplidos. Se considera poco probable que los criterios que no fueron cumplidos o fueron descritos inadecuadamente alteren las conclusiones del estudio.
-	Muy pocos o ningún criterio fue cumplido. Se piensa que es probable o muy probable que las conclusiones del estudio se encuentren alteradas.

Fuente: traducido de Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50, A guideline developer's handbook. Edinburgh; 2008.

#### 4.3.1.2.2.4 Generación preliminar de las recomendaciones

Una vez realizadas las evaluaciones de la calidad de la evidencia y los juicios de valores sobre méritos, balance riesgo beneficio factibilidad y conveniencia, se procedía a la redacción de las recomendaciones teniendo en cuenta los siguientes criterios: cada recomendación corresponde a un aspecto esencial o punto clave del proceso de decisión clínica. La acción recomendada se enuncia claramente, haciendo explícito en que tipo de paciente se realiza y quien la lleva a cabo. Se pueden recomendar segundas opciones, de acuerdo con disponibilidad local y preferencias y valores de los pacientes.

Cada recomendación lleva asociado un grado específico de recomendación (fuerte, débil) y una direccionalidad de la recomendación (en favor de hacer una intervención o en contra de hacerla), y la evidencia en la que se apoya se califica como elevada, moderada, baja o muy baja, de acuerdo con el sistema de graduación propuesto por GRADE. La fuerza de la recomendación se basa no solo en el nivel de evidencia para cada uno de los desenlaces seleccionados y considerados como críticos o importantes, sino también en el juicio de los expertos acerca de el balance entre riesgos y beneficios, la coherencia con los valores y preferencias de los pacientes y la disponibilidad local y el uso de recursos y costos.

En el caso de estrategias diagnósticas, el uso del proceso propuesto por GRADE tiene limitaciones, por lo cual se exploró el uso de análisis formal de decisiones con estipulación explícita de probabilidades y utilidades, en el desarrollo de las recomendaciones específicamente en el caso de tamización de asfisia perinatal.

La fuerza de cada recomendación para el sistema GRADE depende de 4 factores: magnitud de la diferencia entre las consecuencias deseables e indeseables, la calidad de la evidencia disponible, la certeza sobre los valores y preferencias de los pacientes y el uso de recursos asociado a las diferentes estrategias consideradas, como se describe en la tabla.

**Tabla. Implicaciones de los dos grados de la fuerza de recomendación para el sistema GRADE.**

<b>Grupo de usuarios</b>	<b>Recomendación fuerte</b>	<b>Recomendación débil</b>
Pacientes	La gran mayoría de las personas en su situación querrán el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no querrá utilizarla.	Una parte importante de las personas en su situación querrán utilizar el curso de acción recomendado, pero muchas no querrán utilizarla.
Clínicos	La mayoría de los pacientes deberían recibir el curso de acción recomendado.	Reconozca que diferentes opciones pueden ser apropiadas para diferentes pacientes y debe hacer un esfuerzo adicional para ayudar al paciente a tomar decisiones de manejo consistentes con sus propios valores y preferencias; las ayudas para la toma de decisiones y la toma de decisiones compartidas pueden ser particularmente útiles.
Trazadores de políticas	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.	La formulación de políticas requiere de debate y participación de varios grupos de interés.

Fuente: Traducido del manual de GRADE Profiler. (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

En los casos en que no existía evidencia suficiente o ésta era equívoca, se generaron recomendaciones por consenso de los expertos participantes en la fuerza de tarea.

Para mantener la coherencia del texto de cada guía, también se incluyeron afirmaciones sobre manejos específicos, que son ampliamente aceptadas por la comunidad científica y que no requerían de búsqueda de evidencia empírica y soporte de la recomendación. Estas afirmaciones se identificaron como “Puntos de Buena Práctica”. Los desarrolladores decidían si una afirmación aparentemente autoevidente era un Punto de Buena Práctica o era una recomendación que requería del soporte de evidencia empírica, ayudados por una prueba lógica sencilla. Se hacía el ejercicio de plantear como

recomendación lo contrario de la afirmación propuesta como punto de buena práctica, y si era evidente que era no sostenible o absurda, esa apreciación ayudaba a confirmar que se trataba de un punto de buena práctica.

Por ejemplo, la vigilancia de los signos vitales y de la temperatura durante la transición mediata del prematuro estable se consideró que era un punto de buena práctica que no requería ser respaldado por evidencia empírica de su conveniencia. La afirmación “No se debe vigilar la temperatura o los signos vitales de un prematuro estable, durante la fase de transición mediata a la vida extrauterina” resulta claramente absurda e inapropiada, lo que ayudó a los desarrolladores a confirmar que prescribir la vigilancia de la temperatura es un punto de buena práctica y no una recomendación que deba fundamentarse en evidencia empírica o en consenso de expertos.

#### 4.3.1.2.2.5 Preparación de la versión preliminar de la Guía

La fuerza de tarea de la GAI preparó el documento preliminar para posteriormente pasar a la etapa de socialización y revisión por pares.

#### 4.3.1.2.2.6 Armonización de las recomendaciones y evaluación por pares externos

Las recomendaciones generadas preliminarmente están firmemente fundamentadas en evidencia y en la percepción, por parte de la fuerza de tarea de que hacen más beneficio que daño, pero requieren de una validación por pares externos y de una legitimación, es decir de armonización con los intereses legítimos de la población blanco y de los usuarios, y se benefician de las observaciones que sobre factibilidad y aceptabilidad hagan los diferentes implicados.

Por estos motivos esta primera versión de las recomendaciones se somete a un proceso de evaluación de sus contenidos y de su validez aparente, por parte de personas externas al proceso de formulación de las recomendaciones. La primera etapa se surtió en la forma de presentación de las guías en un evento abierto, donde se realizaron comentarios y observaciones. La etapa complementaria consiste en la revisión por pares externos, designados por el grupo gestor (Minsalud y Colciencias).

La labor de armonización y consenso se centra primariamente en suplementar las consideraciones hechas para hacer las recomendaciones basadas en evidencia con aspectos semi-cuantitativos y cualitativos que incluyen:

- Pertinencia local:
  - Aplicabilidad local (generalizabilidad)
    - Aspectos relacionados con los pacientes
    - Aspectos relacionados con usuarios y/o IPS
    - Aspectos culturales
  - Factibilidad: tener los recursos necesarios para llevar a cabo las recomendaciones con adecuados niveles de desempeño:
    - Suficientes recursos humanos debidamente calificados
    - Recursos técnicos (equipos, instalaciones, etc.)
    - Recursos financieros (incluyendo sostenibilidad)
    - Recursos administrativos (asignación apropiada y eficiente de recursos, control de gestión, etc.)
    - Factibilidad de control de calidad, monitorización, evaluación y ajuste.
  - Aceptabilidad por parte de todos los actores:
    - Gestores: apoyo político
    - Usuarios:
      - Validez aparente de las recomendaciones
      - Motivación y voluntad de cambiar prácticas
      - Conflictos de interés
      - Barreras para incorporar las recomendaciones
        - Carga de trabajo adicional
        - Soporte administrativo percibido
        - Entrenamiento y capacitación
    - Población blanco
      - Satisfacción de expectativas (necesidades percibidas)
      - Recomendaciones culturalmente apropiadas
      - Costeabilidad (costos directos no-médicos, costos indirectos)
      - Preferencias por desenlaces (valores sociales, calidad de vida)
- Equidad:
  - Perspectiva del gestor:
    - Mandato
    - Eficiencia
    - Costo de oportunidad de desarrollar las recomendaciones
    - Disparidades geográficas y poblacionales en la distribución y la carga de enfermedad
    - Disparidades geográficas y poblacionales en la disponibilidad de recursos

- Perspectiva del usuario
  - Carga de trabajo y remuneración
  - Reconocimiento
  - Riesgos profesionales, incluyendo responsabilidad civil y penal
  - Distribución geográfica de recursos humanos
- Población blanco
  - Aplicabilidad a grupos especiales, minorías y grupos vulnerables
  - Problemáticas culturales específicas en grupos especiales
  - Equidad en la oportunidad de acceso a las intervenciones
  - Soporte social

#### 4.3.1.2.2.7 Participación de los implicados

Las estrategias diseñadas para entablar comunicación entre los grupos de interés y un grupo ampliado de implicados fueron los procesos de socialización realizados durante el proceso de desarrollo de la guía. Las socializaciones consistieron en espacios de opinión abiertos en los que fueron presentados los avances de la GPC en diferentes puntos del proceso: alcances y objetivos, preguntas clínicas y desenlaces y recomendaciones preliminares. Estos espacios fueron creados por el GDG por medio de reuniones presenciales y publicación de los documentos en la página Web del Ministerio de Salud y Protección Social (<http://www.minproteccionsocial.gov.co>); los actores implicados participaron o fueron convocados a participar en dichas socializaciones por medio de invitaciones directas (cartas, llamadas y/o correo electrónico) y a través de las páginas Web del Ministerio de Salud y Protección Social y de la Alianza CINETS–[www.alianzacinets.org](http://www.alianzacinets.org)–(representantes de el ente gestor, grupos de interés, usuarios, población blanco, y del estamento académico).

Además de los procesos abiertos de socialización, la participación de los implicados de manera directa en el desarrollo de la guía se logró convocando tanto a usuarios como representantes de los estamentos académicos a ser parte del grupo de fuerza de tarea ampliada del GDG, que estuvo involucrado en todos los procesos de desarrollo. La población blanco estuvo directamente involucrada en el desarrollo de la guía por medio de la participación de representantes de los pacientes y sus asociaciones.

En resumen, el equipo desarrollador de la guía es un grupo multidisciplinario integrado por 4 subgrupos: a) expertos metodológicos, b) expertos de contenido (académicos de las universidades participantes y especialistas miembros de las sociedades científicas pertinentes -Pediatria y Neonatología-), c) representantes de los usuarios y d) representantes de los pacientes. Cada subgrupo desarrolló tareas específicas de acuerdo con su área de conocimiento o experiencia. Los integrantes del equipo recibieron capacitación básica en la elaboración de guías, y estandarización de definiciones,

conceptos y métodos de generación de recomendaciones, por parte de los expertos metodológicos vinculados al proyecto.

Los resultados de cada etapa (formulación de preguntas y generación de recomendaciones), se sometieron a procesos de socialización y legitimación por pares y la comunidad.

En la etapa de formulación de preguntas, el resultado del trabajo del grupo desarrollador fue debatido en un foro público al que asistieron representantes del ente gestor (Ministerio de Salud y Protección Social y Colciencias), de la Academia (programas de formación de pregrado y posgrado de Medicina y otras ciencias de la salud), de las asociaciones profesionales, y de agremiaciones y grupos de soporte de pacientes. Previo al debate se publicó el texto de las preguntas en la página web del Ministerio de Salud y se recibieron preguntas y sugerencias.

En paralelo se desarrollaron grupos focales integrados por los miembros del equipo desarrollador que actuaban en representación de usuarios (médicos, enfermeras y otras profesiones de la salud) y por pacientes (padres de recién nacidos hospitalizados, asociaciones de pacientes pediátricos con problemas específicos). Se les pidió su opinión acerca de la relevancia y claridad de las preguntas y se exploró hasta donde coincidían con las expectativas y valores de usuarios y pacientes. El proceso se documentó (videgrabaciones, grabaciones de voz, apuntes de campo) y se transcribió rigurosamente y las actas finales fueron aprobadas por los participantes. Además se les solicitó que, utilizando la metodología de GRADE para priorización de los desenlaces, realizaran un ordenamiento y priorización en tres categorías: desenlaces críticos, importantes y no críticos no importantes. Se utilizó una técnica formal de consenso llamada grupos nominales que reduce el riesgo de sesgos.

En la etapa de generación de recomendaciones se cumplieron tres pasos para asegurar la participación apropiada de todos los actores: a) generación de recomendación basada en evidencia, formulada por los expertos metodológicos y de contenidos, b) debate amplio en foro abierto (participaron todas las partes interesadas, aún con conflictos de interés), precedida por una publicación en la página web del Ministerio de Salud y usando los lineamientos metodológicos de las Conferencias de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA; y c) Talleres de validación de las versiones finales de las recomendaciones, adelantados con grupos extensos de usuarios (más de 30 participantes), agremiaciones profesionales y grupos asistenciales de la salud no médicos, padres de pacientes, agremiaciones y grupos de soporte de pacientes y público en general.

#### 4.4. Referencias Bibliográficas

- (1) Field MJ. Criteria for Topic Selection. In: Field MJ, editor. Committee on Methods for Setting Priorities for Guidelines Development, Institute of Medicine. Setting Priorities for Clinical Practice Guidelines. 1 ed. Washington: National Academy of Sciences; 1995. p. 27-43.
- (2) Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1995 August 16;274(7):570-4.
- (3) Lozano JM, Cuervo LG. Desarrollo de guías de práctica clínica. In: Ruiz AJ, Morillo LE, editors. Epidemiología Clínica. Investigación Clínica Aplicada. 1 ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 373-94.
- (4) Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, Latreille J, Mlika-Cabanne N, Paquet L et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. Int J Qual Health Care 2006 June;18(3):167-76.
- (5) 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. Ministerio de la Protección Social de Colombia 2009 November 23; Available from: URL: [www.pos.gov.co/Documents/GUIA%20METODOLÓGICA%2023%2011%2009-1.pdf](http://www.pos.gov.co/Documents/GUIA%20METODOLÓGICA%2023%2011%2009-1.pdf)
- (6) Clark EG, Leavell HR. Preventive Medicine for the Doctor in His Community. 3 ed. New York: McGraw-Hill; 1965.
- (7) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008 April 26;336(7650):924-6.
- (8) Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011 April;64(4):383-94.
- (9) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol 2011 April;64(4):395-400.
- (10) Guías de Promoción de la Salud y prevención de enfermedades en la Salud Pública. www.minprotecciónsocial.gov.co 2010; Available from: URL: [www.minproteccion-social.gov.co/VBeContent/NewsDetail.asp?ID=16159&IDCompany=3](http://www.minproteccion-social.gov.co/VBeContent/NewsDetail.asp?ID=16159&IDCompany=3)
- (11) The ADAPTE Collaboration. Resource toolkit for guideline adaptation . 1 ed. 2007.
- (12) New Zealand Guidelines Group. Notes on the adaptation / Synthesis of guidelines. www.nzgg.org.nz 2007; Available from: URL: [www.nzgg.org.nz](http://www.nzgg.org.nz)

## 5. Recomendaciones

### 5.1 Tópico 1 Sospecha y diagnóstico de Asfixia Perinatal

#### 5.1.1 Preguntas 1 y 2

##### 5.1.1.1 Pregunta 1

¿De qué manera se clasifica al recién nacido de acuerdo con el riesgo de presentar asfixia perinatal (AP)?

##### 5.1.1.2 Respuesta basada en evidencia

Se identificó un estudio (Martínez-Biarge, 2012) de cohorte histórica que examinó exposiciones anteparto y eventos intraparto y su asociación con factores de riesgo para asfixia perinatal moderada a severa capaz de producir encefalopatía hipóxico-isquémica o muerte. El estudio clasificó a los recién nacidos en 3 grupos: a) recién nacidos a término que presentaron “eventos centinela” intraparto: abrupcio de placenta, prolapso de cordón, ruptura uterina o embolia de líquido amniótico, en quienes la mortalidad neonatal es del 6% y la incidencia de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es 10%, b) los que presentan estado fetal no tranquilizador (non-reassuring fetal status, anteriormente conocido como “fetal distress” o sufrimiento fetal), con mortalidad neonatal del 0.3% e incidencia de EHI del 2.5% y c) los recién nacidos sin eventos centinela y con un estado fetal tranquilizador, en quienes en la muestra examinada no se documentó mortalidad neonatal ni EHI.

##### 5.1.2.1 Pregunta 2

De acuerdo al riesgo de presentar AP, cuál de las siguientes estrategias de manejo post-natal es la de mayor utilidad (identificación y tratamiento oportuno del niño asfixiado la intervención innecesaria en los niños sin AP minimizando los falsos positivos para asfixia y por tanto la intervención innecesaria y la iatrogenia): a) Observación clínica (24 horas) al lado de la madre, b) hospitalización para observación clínica (24 horas, separación de la madre), c) tomar gases arteriales de cordón umbilical y decidir según pH arterial ( $\geq 7$  salida,  $< 7$  hospitalización y manejo inicial de AP), d) Gases arteriales de cordón y en caso de  $\text{pH} \geq 7$ , medición de lactato en sangre de cordón para descartar acidosis sin academia, y si lactato está elevado, hospitalizar y dar manejo inicial de AP, e) medición de lactato en sangre de cordón, si el lactato está elevado, hospitalizar y dar manejo inicial de AP y f) hospitalizar e iniciar manejo de AP en todo recién nacido a término con sospecha de AP.

### 5.1.2.2 Respuesta basada en evidencia

Se utilizó un modelo formal de decisiones (árbol de decisiones) que evaluó la utilidad de las 6 alternativas de manejo en recién nacidos con sospecha de AP. Los recién nacidos sin factores de riesgo y con una adaptación neonatal espontánea (transición inmediata a la vida extrauterina normal), los recién nacidos con exposición a un evento centinela intraparto y los recién nacidos con necesidad de reanimación vigorosa (apoyo ventilatorio por más de 60 segundos, masaje cardiaco, necesidad de administración de medicamentos durante la reanimación) se excluyeron, dado que en el primer caso el riesgo de AP es mínimo y en los otros casos el riesgo de AP es lo suficientemente elevado como para iniciar manejo. El análisis de decisiones contempló a los sujetos con riesgos entre estas dos situaciones: a) niños con estado fetal no tranquilizador, pero con adaptación espontánea y b) niños sin evidencia de factores de riesgo ante o intraparto pero con transición neonatal inmediata inadecuada que requiere reanimación no vigorosa o que presentan APGAR menor de 7 a los 5 minutos.

Se hicieron revisiones sistemáticas de la literatura para estimar las características operativas para identificación de niños con AP moderada a severa de la observación clínica, los gases de cordón, el lactato de cordón y se estimó la proporción de incidencia de morbilidad, mortalidad y secuelas en los casos de AP moderada y severa tanto con identificación y manejo oportuno como con identificación tardía. Los expertos de contenido asignaron preferencias (0 a 100) a los diferentes desenlaces y se estimó la utilidad (preferencia ponderada por la probabilidad de ocurrencia) de cada alternativa en situaciones de riesgo moderado y alto de AP.

El análisis de decisiones identificó como la alternativa con mayor utilidad para los recién nacidos a la alternativa c: tomar gases arteriales de cordón umbilical y decidir según pH arterial ( $\geq 7$  salida,  $< 7$  hospitalización y manejo inicial de AP).

### 5.1.2.3 Recomendación

**1.A.** En los recién nacidos a término con sospecha de AP dada por estado fetal no tranquilizador o por transición inadecuada a la vida extrauterina (necesidad de reanimación no vigorosa o Apgar  $< 7$  a los 5 minutos) se recomienda medir el pH en sangre arterial de cordón umbilical. Si el pH es  $\geq 7$ , el recién nacido debe mantenerse al lado de su madre y estará sujeto a los criterios de egreso hospitalario habituales. Si el pH es  $< 7$  el niño debe hospitalizarse e iniciar manejo de AP (ver recomendaciones específicas más adelante). Esta recomendación busca identificar oportunamente a la mayoría de los recién nacidos con AP que se benefician de un manejo temprano y minimizar la hospitalización innecesaria, la separación de la madre, y los riesgos nosocomiales en niños sin AP.

#### Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: No aplica. La decisión es robusta (no cambia) cuando se examina el efecto de la incertidumbre en las estimaciones de riesgo y habilidad discriminativa de pH en sangre de cordón y de niveles sanguíneos de ácido láctico (análisis de sensibilidad).

**1.B.** En los recién nacidos a término con sospecha de AP dada por estado fetal no tranquilizador o por transición inadecuada a la vida extrauterina (necesidad de reanimación no vigorosa o Apgar <7 a los 5 minutos) se recomienda NO medir rutinariamente niveles de ácido láctico en sangre arterial de cordón umbilical solos o en conjunto con el examen de gases arteriales en sangre de cordón, ya que su uso no tiene mayor utilidad (verdaderos positivos para AP oportunamente identificados minimizando la proporción de falsos positivos) que la medición del pH en sangre arterial de cordón umbilical, el costo del examen es mayor y su disponibilidad es menor que la de la gasimetría arterial.

#### **Recomendación fuerte en contra de la intervención**

Calidad de la evidencia: Calidad de la evidencia: No aplica. La decisión es robusta (no cambia) cuando se examina el efecto de la incertidumbre en las estimaciones de riesgo y habilidad discriminativa de pH en sangre de cordón y de niveles sanguíneos de ácido láctico (análisis de sensibilidad).

Nota: ver documento anexo que describe el análisis de decisiones.

#### **5.1.2.4 Punto de buena práctica clínica**

**2.** Se debe tener y usar un protocolo estandarizado para la toma, manejo y procesamiento de la muestra de sangre de cordón umbilical.

A continuación se anexa la siguiente descripción de los principales aspectos técnicos para toma de gases del cordón umbilical, que puede usarse como guía para desarrollar e implementar protocolos de toma de muestra de gases arteriales ante la sospecha de AP en el recién nacido.

- A) Las muestras se deben tomar de la arteria umbilical del segmento entre las dos pinzas del lado al recién nacido que refleja su estado ácido básico. Es importante realizar el aislamiento de los vasos umbilicales mediante el triple pinzamiento del cordón para poder interpretar adecuadamente los hallazgos en las muestras sanguíneas.
- B) Es bien sabido que existen dificultades para la identificación de las arterias en el cordón doblemente pinzado y es por este motivo que se sugiere tomar las 2 muestras para asegurar el análisis de la sangre arterial que tiene grandes diferencias en valores (0.02 a 0.49 para el pH) con respecto a la sangre venosa del cordón umbilical.
- C) Se ha observado que los valores de pH, bicarbonato calculado, base exceso, PaO<sub>2</sub> y PCO<sub>2</sub> se mantienen estables hasta los 60 minutos en el segmento de cordón umbilical pinzado y

cortado. Posterior a este tiempo las variaciones son importantes y no se recomienda tomar las muestras.

- D) Las muestras pueden ser mantenidas a temperatura ambiente por 1 hora sin alterar los resultados

La recomendación para preheparinizar la jeringa para la toma de los gases es tomar una pequeña cantidad de heparina en la jeringa, halar el émbolo y agitar la jeringa “lavarla” para posteriormente oprimir nuevamente el émbolo hasta vaciar nuevamente la jeringa

#### 5.1.2.5 Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y neonatólogo en la decisión sobre las distintas estrategias de manejo post-natal en recién nacidos con sospecha de asfixia perinatal.

#### 5.1.2.6 Fundamentación

La Asfixia perinatal representa una de las principales causas de muerte durante el período neonatal, con gran morbilidad en los sobrevivientes por el alto riesgo de secuelas neurológicas. En la evaluación del recién nacido con sospecha de asfixia se han usado tanto criterios clínicos (Apgar, Sarnat) como de laboratorio (pH, déficit de base), con el fin de establecer un diagnóstico temprano e iniciar terapia oportuna que conduzca a una disminución en la mortalidad y secuelas a largo plazo. Aunque el pH y el déficit de base han sido usados ampliamente en la práctica clínica, no han demostrado ser totalmente confiables considerando que existe una proporción importante de niños que presentan secuelas neurológicas a través de los años, quienes no fueron detectados usando estos parámetros durante el periodo neonatal.

Los neonatos expuestos a hipoxia perinatal responden a las demandas energéticas con la producción de energía a través de metabolismo anaeróbico. Esto a su vez conduce al desarrollo de acidosis metabólica por la acumulación de ácidos. El ácido láctico es originado ante la presencia de hipoxia o falta de irrigación tisular, y es el producto final en la cascada de producción de energía a través de la vía anaerobia. El ácido láctico es fijo, no volátil, y a pesar de los sistemas buffer, no se corrige rápidamente como el pH, por lo que se piensa que su acumulación podría permitir identificar asfixia con acidosis metabólica, a pesar de que el pH ya haya sido compensado (acidosis sin acidemia). Debido a su fácil obtención y disponibilidad, varios autores han recomendado el uso de lactato como una posible herramienta diagnóstica para la detección temprana de asfixia neonatal. A pesar de sus bondades, se ha descrito que la medición de lactato no es muy fiable y puede variar de acuerdo al tiempo de

procesamiento de la muestra, condiciones de manejo de la misma entre otros factores. Aunque muy prometedor, el uso de lactato para el diagnóstico de asfixia neonatal en la práctica clínica, es todavía materia de discusión.

#### **5.1.2.7 Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones**

Se utilizó un modelo formal de decisiones (árbol de decisiones) que evaluó la utilidad de las 6 alternativas de manejo en recién nacidos con sospecha de AP. Los recién nacidos sin factores de riesgo y con una adaptación neonatal espontánea (transición inmediata a la vida extrauterina normal), los recién nacidos con exposición a un evento centinela intraparto y los recién nacidos con necesidad de reanimación vigorosa (apoyo ventilatorio por más de 60 segundos, masaje cardiaco, necesidad de administración de medicamentos durante la reanimación) se excluyeron, dado que en el primer caso el riesgo de AP es mínimo y en los otros casos el riesgo de AP es lo suficientemente elevado como para iniciar manejo. El análisis de decisiones contempló a los sujetos con riesgos entre estas dos situaciones: a) niños con estado fetal no tranquilizador, pero con adaptación espontánea y b) niños sin evidencia de factores de riesgo ante o intraparto pero con transición neonatal inmediata inadecuada que requiere reanimación no vigorosa o que presentan APGAR menor de 7 a los 5 minutos.

Se hicieron revisiones sistemáticas de la literatura para estimar las características operativas para identificación de niños con AP moderada a severa de la observación clínica, los gases de cordón, el lactato de cordón y se estimó la proporción de incidencia de morbilidad, mortalidad y secuelas en los casos de AP moderada y severa tanto con identificación y manejo oportuno como con identificación tardía. Los expertos de contenido asignaron preferencias (0 a 100) a los diferentes desenlaces y se estimó la utilidad (preferencia ponderada por la probabilidad de ocurrencia) de cada alternativa en situaciones de riesgo moderado y alto de AP.

Para la estimación del riesgo se identificó un estudio (Martínez-Biarge, 2012) de cohorte histórica que examinó exposiciones anteparto y eventos intraparto y su asociación con factores de riesgo para asfixia perinatal moderada a severa capaz de producir encefalopatía hipóxico-isquémica o muerte. El estudio clasificó a los recién nacidos en 3 grupos: a) recién nacidos a término que presentaron “eventos centinela” intraparto: abrupcio de placenta, prolapso de cordón, ruptura uterina o embolia de líquido amniótico, en quienes la mortalidad neonatal es del 6% y la incidencia de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es 10%, b) los que presentan estado fetal no tranquilizador (non-reassuring fetal status, anteriormente conocido como “fetal distress” o sufrimiento fetal), con mortalidad neonatal del 0.3% e incidencia de EHI del 2.5% y c) los recién nacidos sin eventos centinela y con un estado fetal tranquilizador, en quienes en la muestra examinada no se documentó mortalidad neonatal ni EHI.

Se llevo a cabo una revisión sistemática de la literatura con el fin de identificar posibles estudios que permitieran poblar el árbol de decisiones. Se llevo a cabo una búsqueda para estimar las características operativas del lactato de cordón para identificar RN con AP moderada o severa. Se identificaron 9 estudios, se excluyeron 6 estudios por distintos motivos. Se incluyeron 3 estudios observacionales, la mayoría de estos retrospectivos, con tamaños de muestra pequeños. Las muestras fueron tomadas de sangre del cordón en uno de ellos y de catéter arterial en los otros dos. En general evaluaron puntos de corte diferentes (lactato sérico entre  $>4.25$  y  $>9$  mmol/L), y todos evaluaron encefalopatía hipóxico-isquémica como desenlace. Los estudios reportaron prevalencias de AP entre 0.1 y 43%.

Se llevo a cabo una búsqueda para estimar las características operativas de los gases de cordón para identificar RN con AP moderada o severa. Dentro de los estudios evaluados se recuperó un metanálisis (Malin, 2010) que evaluó la asociación entre el pH de sangre de cordón umbilical y desenlaces a largo plazo, encontrando 51 artículos y un total de 481.753 neonatos. El metanálisis mostró una asociación estadísticamente significativa entre un pH arterial bajo de cordón umbilical con la mortalidad neonatal (odds ratio 16.9, Intervalo de confianza 95% de 9.7 a 29.5, I<sup>2</sup>=0%), la encefalopatía hipóxico-isquémica (13.8, 6.6 a 28.9, I<sup>2</sup>=0%), hemorragia periventricular o leucomalacia (2.9, 2.1 a 4.1, I<sup>2</sup>=0%), convulsiones (8.1, 3.0 a 21.9, I<sup>2</sup>=66.3%) y parálisis cerebral (2.3, 1.3 a 4.2, I<sup>2</sup>=0%). La calidad de 31 de los estudios fue baja o no brindó elementos suficientes para su evaluación, la mayoría fueron realizados retrospectivamente aunque con un diseño de cohorte, y el objetivo primario no respondía directamente a nuestra pregunta. Además incluyó población de riesgo para los desenlaces evaluados así como población no seleccionada, evaluando diversos puntos de corte. Los autores identifican que el grado de asociación entre el pH y los diferentes desenlaces no se limita solo a población de alto riesgo.

A partir del metanálisis se evaluaron los estudios primarios que tenían como desenlace HIE (Engle 1999; Gosh 2003; Haddad 2000, Ingermarsson 1997; Loh 1998; Silva 2008) La sensibilidad del pH arterial menor o igual a 7 para la detección de asfixia significativa (con EIH) fluctúa entre 80 y 100% y la especificidad entre 75 y 82% (Ver anexo tablas de evidencia).

El análisis de decisiones identificó como la alternativa con mayor utilidad para los recién nacidos a la alternativa c: tomar gases arteriales de cordón umbilical y decidir según pH arterial ( $\geq 7$  salida,  $< 7$  hospitalización y manejo inicial de AP).

#### **5.1.2.8 Requisitos Estructurales**

Las Unidades de Recién Nacidos de niveles II y III de complejidad de atención satisfacen los requisitos estructurales de esta recomendación.

#### 5.1.2.9 [Consideraciones de beneficios y riesgos](#)

Debido a que se utilizó un modelo de árbol de decisiones, los expertos asignaron puntajes de utilidad a cada posible desenlace, de suerte que la alternativa con la mayor utilidad esperada (medición de gases de cordón umbilical y decisión con resultados) es por definición la que tiene un mejor balance entre beneficios y riesgos.

#### 5.1.2.10 [Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes](#)

En la presentación que se hizo de los procesos y recomendaciones preliminares a un grupo de usuarios y padres de pacientes neonatales no se encontró discrepancia entre los valores usados por los desarrolladores y los expresados por usuarios y padres de pacientes.

#### 5.1.2.11 [Implicaciones sobre los recursos](#)

Se recomienda NO medir rutinariamente niveles de ácido láctico en recién nacidos con sospecha de asfixia perinatal, esto podría disminuir los costos médicos directos sin afectar la calidad del manejo.

#### 5.1.2.12 [Vigencia de la recomendación](#)

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de 3 años o antes, si nueva evidencia que responda esta pregunta clínica, se encuentra disponible.

#### 5.1.2.13 [Recomendaciones para investigación](#)

Realizar estudios de buena calidad sobre las características operativas de la medición estandarizada de niveles de lactato en sangre de cordón para el diagnóstico de asfixia perinatal. Debe incluir recién nacidos a término con y sin sospecha de asfixia. El estudio debe incluir metodología de toma de muestra estandarizada, y evaluación de varios puntos de corte, para evaluar si lactato inicial varía en neonatos en quienes posteriormente se diagnostica o descarta asfixia perinatal (con compromiso de órganos blanco, incluye SNC).

Realizar un estudio local con uso de gases arteriales en recién nacidos a término con y sin sospecha de asfixia, que incluya metodología de toma de muestra estandarizada) para evaluar si alteraciones en el pH se correlacionan con desenlaces posteriores (asfixia perinatal con compromiso de órganos blanco incluido SNC).

#### 5.1.2.14 [Indicadores de adherencia sugeridos](#)

Proporción de recién nacidos con sospecha de asfixia neonatal (ver definición en los párrafos previos) a quienes se les realizan gases de cordón o arteriales dentro de la primera hora de vida.

#### 5.1.2.15 [Referencias Bibliográficas](#)

- Martínez-Biarge M, Madero R, González A, Quero J, García-Alix A. Perinatal morbidity and risk of hypoxic-ischemic encephalopathy associated with intrapartum sentinel events. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Feb;206(2):148.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2011.09.031. Epub 2011 Oct 6. PubMed PMID: 22079054.
- Chou YH, TsouYauKI, WangPJ. Clinical application of the measurement of cord plasma lactate and pyruvate in the assessment of high-risk neonates. *Acta Paediatr.* 1998 Jul; 87(7):764-8.
- Da Silva S, Hennebert N, Denis R, et al. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatr* 2000;89:320-3.
- East CE, Leader LR, Sheehan P, et al. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar17;(3):CD006174
- Gea Y, Araujo O, Silva LV. Clinical value of lactate measurement and nucleated red blood cell counts in the placental segment of the umbilical vein of premature newborns for diagnosis of hypoxia-ischemia. *JPediatr* 2007;83(2):186-190
- Haiju Z, Suyuan H, Xiufang F, et al. The combined detection of umbilical cord nucleated red blood cells and lactate: early prediction of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J. Perinat Med* 2008; 240–7.
- Kruger K, Hallberg B, Blennow M, et al. Predictive value of fetal scalp blood lactate concentration and pH as markers of neurologic disability. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Nov;181(5 Pt 1):1072-8
- Ramanah R, Martin A, Clement MC, Maillet R, Riethmuller D. Fetal scalp lactate microsampling for non-reassuring fetal status during labor: a prospective observational study. *Fetal Diagn Ther.* 2010; 27(1):14-9.
- Shah S, Tracy M, Smyth J. Postnatal lactate as an early predictor of short-term outcome after intrapartum asphyxia. *J Perinatol.* 2004; 24:16–20.
- Wiberg N, Källén K, Herbst A, et al. Relation between umbilical cord blood pH, base deficit, lactate, 5-minute Apgar score and development of hypoxic ischemic encephalopathy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 1263–9.

### 5.1.3 **Pregunta 3**

#### 5.1.3.1 **Pregunta**

¿En recién nacidos con sospecha de asfixia perinatal, cuál es la habilidad discriminativa de la ecografía transfontanelar, para el diagnóstico de compromiso neurológico por asfixia perinatal en la primera semana de vida?

#### 5.1.3.2 **Respuesta basada en la evidencia**

La mayoría de los estudios identificados es anterior a la década del 2000. Sólo un estudio (Babcock, 1983) ofrece suficiente información como para calcular características operativas de la ultrasonografía obtenida antes y después de la primera semana de vida, para detectar encefalopatía hipóxico-isquémica capaz de producir secuelas detectables a los 4 meses de edad (parálisis cerebral o retraso del desarrollo psicomotor). La sensibilidad de la ecografía transfontanelar temprana es 46% y la especificidad 100%, pero estos estimados son basados en una muestra muy pequeña (27 neonatos).

#### 5.1.3.3 **Recomendación**

**3.A.** En recién nacidos a término con sospecha de asfixia perinatal sugerimos NO realizar la toma de ecografía transfontanelar en la primera semana de vida para el diagnóstico de compromiso neurológico por asfixia.

**Recomendación débil en contra de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Muy baja** ⊖⊖⊖

#### 5.1.3.4 **Punto de buena práctica**

**3.B.** En los pacientes con AP moderada a severa, candidatos a terapia con hipotermia se debe realizar una ecografía transfontanelar como parte de la evaluación previa, ya que la presencia de hemorragias intracranenanas puede ser una contraindicación para hipotermia (ver recomendaciones sobre tratamiento, más adelante).

#### 5.1.3.5 **Alcance y objetivo de la recomendación**

Asistir al pediatra y neonatólogo en la decisión sobre el uso de la ecografía transfontanelar como prueba diagnóstica de rutina para evaluar el compromiso neurológico en recién nacidos con sospecha de asfixia perinatal.

#### 5.1.3.6 Fundamentación

La asfixia perinatal constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el período neonatal. Pacientes con asfixia moderada o severa presentan tempranamente edema cerebral en diferentes grados de severidad e infartos cerebrales. Se ha propuesto el uso de la ecografía transfontanelar para la evaluación del compromiso neurológico por AP.

La expectativa del personal de salud respecto al uso de la ecografía transfontanelar es que proporcione información temprana sobre la extensión de la lesión cerebral, adicionalmente que constituye una técnica no invasiva, libre de radiación, reproducible que no requiere de sedación en un paciente ya previamente crítico. Sin embargo, la extensión de la lesión anatómica no es un criterio que se tome en cuenta para iniciar manejo de la AP con hipotermia, aunque podría tener implicaciones pronósticas.

El objetivo de esta pregunta es evaluar la evidencia disponible sobre la utilidad de la ecografía transfontanelar en el diagnóstico de lesiones secundarias a asfixia perinatal.

#### 5.1.3.7 Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones

Se identificaron dos estudios, el primero (Babcock), se trata de una revisión retrospectiva (1978-1982) en la unidad neonatal del hospital de niños de Cincinnati, incluyendo 27 neonatos a término con Apgar  $\leq 6$  a los 5 minutos, excluyendo aquellos con malformaciones del sistema nervioso central. Los hallazgos anormales de la ecografía transfontanelar se dividieron en dos grupos, tempranos (<7 días de vida) y tardíos (>7 días de vida), evaluando el tamaño y configuración de los ventrículos, la presencia de líquido extra axial particularmente en la cisura interhemisférica, ecogenicidad del parénquima cerebral, diferenciación sulcoparenquimal, y presencia de encefalomalacia quística. El desenlace neurológico evaluado a los 4 meses de edad incluyó el diagnóstico de parálisis cerebral, hemiplejía, cuadriplejía, hipotonía severa, o retardo mental. Los hallazgos anormales en la eco estuvieron presentes en 18/27 neonatos (66.7 %). Los datos anormales en la eco tempranos para detectar una alteración neurológica a los 4 meses de vida tiene una sensibilidad de 46.2% (6/13) y especificidad del 100% (11/11). Para la eco anormal tardía, la sensibilidad fue de 85.7% (6/7) y especificidad de 100% (2/2).

El segundo estudio (Siegel), es un estudio retrospectivo de casos y controles (1981-1983), realizado en Washington University, que incluyó 32 neonatos a término con sospecha encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) con ultrasonografía cerebral en la primera semana de vida. El grupo control incluyó 26 neonatos a término con sospecha de enfermedad neurológica, en ausencia de EIH. A todos se les realizó ecografía transfontanelar en la primera semana de vida. El estudio no permite calcular las características operativas de la ecografía transfontanelar.

Los estudios evaluados fueron observacionales con tamaños de muestra pequeños, que evaluaron compromiso neurológico a largo plazo. Además de ser estudios de baja calidad metodológica, fueron realizados en la década de los ochentas con las limitantes tecnológicas inherentes a ese momento histórico.

El GDG encontró que en recién nacidos a término con sospecha de asfixia perinatal la evidencia no apoya el uso de ecografía transfontanelar para el diagnóstico de compromiso neurológico por asfixia.

#### **5.1.3.8 [Requisitos estructurales](#)**

No aplica.

#### **5.1.3.9 [Consideraciones de beneficios y riesgos](#)**

La intervención claramente no ofrece más beneficios que riesgos.

La evidencia disponible indica que la ecografía transfontanelar tiene una sensibilidad muy baja con una especificidad aceptable para el diagnóstico de compromiso neurológico por asfixia perinatal. Los estudios incluidos son heterogéneos, de muy baja calidad metodológica, que evalúan dos desenlaces distintos: uno de ellos evalúa el componente anatómico y otro hace énfasis en el componente funcional a los 4 meses sin hacer claridad en cómo fueron medidos cada uno de ellos.

Con estos datos no es posible hacer una recomendación sobre el uso de la ecografía en el recién nacido asfíctico.

Por las razones previamente mencionadas, el grupo de expertos en consenso, considera que la ecografía transfontanelar no es muy sensible para el diagnóstico de compromiso neurológico por asfixia perinatal ya que no permite correlacionar los hallazgos ecográficos con la patología estructural. Sin embargo, puede brindar información acerca de alteraciones anatómicas estructurales con las cuales se pueda hacer diagnóstico diferencial.

#### **5.1.3.10 [Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes](#)**

No se encontraron discrepancias entre los valores asumidos por el equipo desarrollador y los valores y preferencias de padres y usuarios consultados.

#### 5.1.3.11 [Implicaciones sobre los recursos](#)

No aplica.

#### 5.1.3.12 [Vigencia de la recomendación](#)

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de 3 años o antes, si nueva evidencia que responda esta pregunta clínica, se encuentra disponible.

#### 5.1.3.13 [Recomendaciones para investigación](#)

Realizar un estudio en Colombia con tecnología moderna que incluya análisis con doppler en donde se evalúen los hallazgos anatómicos en recién nacidos asfícticos y con sospecha de asfixia perinatal.

#### 5.1.3.14 [Indicadores de adherencia sugeridos](#)

Proporción de RN sin indicación de tratamiento específico de EHI en quienes se realiza ecografía transfontanelar (idealmente debería ser cero).

#### 5.1.3.15 [Referencias Bibliográficas](#)

- Babcock DS, Ball W Jr. Postasphyxial encephalopathy in full-term infants: ultrasound diagnosis. *Radiology*. 1983 Aug;148(2):417-23.
- Daneman A, Epelman M, Blaser S, Jarrin JR. Imaging of the brain in full-term neonates: does sonography still play a role? *Pediatr Radiol*. 2006 Jul;36(7):636-46.
- De Vries LS, van Haastert IC, Benders MJ. Myth: cerebral palsy cannot be predicted by neonatal brain imaging. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011 Oct;16(5):279-87
- Epelman M, Daneman A, Kellenberger CJ. Neonatal encephalopathy: a prospective comparison of head US and MRI. *Pediatr Radiol*. 2010 Oct;40(10):1640-50
- Ng PC, Dear PR. The predictive value of a normal ultrasound scan in the preterm baby--a meta-analysis. *Acta Paediatr Scand*. 1990 Mar;79(3):286-91.
- Rutherford MA, Pennock JM, Dubowitz LM. Cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in hypoxic-ischaemic encephalopathy: a comparison with outcome. *Dev Med Child Neurol*. 1994 Sep;36(9):813-25.
- Siegel MJ, Shackelford GD, Perlman JM, Fulling KH. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants: diagnosis and prognosis evaluated by ultrasound. *Radiology*. 1984 Aug;152(2):395-9.

#### 5.1.4 **Pregunta 4**

##### 5.1.4.1 **Pregunta**

¿En los recién nacidos con sospecha de compromiso cardiovascular secundario a asfixia perinatal, cuál es la habilidad discriminativa de la troponina T para el diagnóstico de lesión cardíaca?

##### 5.1.4.2 **Respuesta basada en la evidencia**

Hay estudios observacionales que muestran que en promedio, la troponina T es más elevada en recién nacidos con evidencia de AP que en los no afectados, pero no permiten calcular las características operativas. Tampoco se logró identificar valores asociados a riesgo o a presentación de disfunción miocárdica secundaria a AP. Adicionalmente, sin importar si hay valores de troponina T elevados, el manejo de la disfunción miocárdica sólo se realiza si hay evidencia clínica.

##### 5.1.4.3 **Recomendación**

4. En recién nacidos a término con sospecha de compromiso cardíaco secundario a asfixia perinatal se recomienda NO realizar mediciones de troponina T para el diagnóstico de lesión miocárdica por asfixia porque no hay estudios que permitan estimar su habilidad discriminativa y adicionalmente el manejo del niño se decide independientemente de los resultados de la medición de troponina T.

##### **Recomendación fuerte en contra de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Muy baja** ⊖⊖⊖

##### 5.1.4.4 **Alcance y objetivo de la recomendación**

Asistir al pediatra y al neonatólogo en la decisión sobre el uso de la medición de la troponina T como prueba diagnóstica para evaluar el compromiso miocárdico en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal.

##### 5.1.4.5 **Fundamentación**

La asfixia perinatal representa una de las principales causas de muerte en el período neonatal temprano. La hipoxia tisular prolongada puede producir falla multiorgánica secundaria, y el corazón es uno de los órganos frecuentemente comprometidos durante la asfixia.

La asfixia neonatal puede generar grados variables de disfunción miocárdica, manifestándose como isquemia transitoria del músculo cardíaco que puede terminar en infarto, insuficiencia tricuspídea,

insuficiencia cardíaca congestiva, edema agudo pulmonar y choque cardiogénico. Durante la asfixia aguda, ocurre en el neonato un aumento brusco tanto de la resistencia vascular pulmonar como de la sistémica (debido a la descarga de catecolaminas) que genera un aumento de la post carga, y a su vez del trabajo de los ventrículos y las demandas de oxígeno.

En la evaluación del recién nacido con sospecha de compromiso miocárdico secundario a asfixia perinatal se han utilizado distintas estrategias diagnósticas entre las que figura el ecocardiograma, como un método que proporciona valiosa información sobre la función biventricular, evaluación indirecta de las presiones pulmonares, la función de las válvulas y anatomía del corazón. También se ha promovido el uso de troponina T para evaluar el compromiso miocárdico por asfixia. Existen varias isoformas de Troponina (I, T y C); la troponina T es la proteína del complejo troponínico que es específica para músculo cardíaco. Se ha sugerido que los niveles de troponina T en neonatos con historia de un evento asfíctico, podrían ser un predictor temprano de lesión miocárdica secundaria a asfixia.

El objetivo de esta pregunta es evaluar la evidencia disponible sobre la habilidad discriminativa de la troponina T para el diagnóstico de lesión cardíaca secundaria a asfixia perinatal.

#### **5.1.4.6 Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones**

Se evaluaron dos estudios, el primero (Boo, 2005), fue un estudio de casos y controles (1999 a 2002) en una sala de partos y unidad neonatal en Malasia, incluyendo 50 neonatos a término con diagnóstico de asfixia perinatal, excluyendo aquellos con anomalías congénitas, infección congénita, errores innatos del metabolismo, exposición a opioides o naloxona. Se incluyeron 50 neonatos sanos como controles. Presentaron EHI 37/50 (74%). Se obtuvo muestra del cordón umbilical para evaluación de CK-MB y troponina T, y se realizó electroencefalograma y ecocardiograma en los 2 primeros días de vida. Los niveles séricos de CK-MB y de troponina T de los niños asfixiados fueron significativamente más elevados que en los controles. Las concentraciones de CK-MB en niños asfixiados alcanzaron un pico significativo a las 12 horas de vida y disminuyeron a las 24 horas, mientras que los niveles de troponina T permanecieron elevados durante las primeras 24 horas antes de disminuir a un nivel significativamente bajo a las 48 horas.

El segundo estudio (Costa, 2007), de casos y controles, en Italia (2003-2004), incluyó 29 neonatos con Apgar  $\leq 3/1$  minuto y  $\leq 6/5$  minutos, y 30 controles de neonatos sanos no asfixiados, emparejados según edad gestacional. Fueron excluidos aquellos con malformaciones congénitas mayores. La troponina cardíaca y el ecocardiograma fueron tomados en las primeras 24 horas de vida. La media de troponina en neonatos asfixiados fue significativamente más elevada que en los controles 0.15 (0.10–

0.23)  $\mu\text{g/L}$  vs. 0.05 (0.02–0.13)  $\mu\text{g/L}$ ;  $p < 0.001$ . Los signos de daño miocárdico en el ecocardiograma fueron detectados en 23/29 (79%) neonatos asfixiados y en ninguno de los controles.

#### **5.1.4.7 Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

Hay estudios observacionales que muestran que en promedio, la troponina T es más elevada en recién nacidos con evidencia de AP que en los no afectados, pero no permiten calcular las características operativas. Tampoco se logró identificar valores asociados a riesgo o a presentación de disfunción miocárdica secundaria a AP. Adicionalmente, sin importar si hay valores de troponina T elevados, el manejo de la disfunción miocárdica sólo se realiza si hay evidencia clínica.

El GDG encontró que en recién nacidos a término con sospecha de compromiso cardíaco secundario a asfixia perinatal la evidencia no apoya el uso de troponina T para el diagnóstico de lesión miocárdica.

#### **5.1.4.8 Requisitos estructurales**

No aplica.

#### **5.1.4.9 Consideraciones de beneficios y riesgos**

El grupo de expertos consideró que a la luz de la evidencia disponible no existen beneficios respecto al uso de la troponina T ya que no es posible calcular las características operativas de la prueba. Adicionalmente no aporta información que modifique el tratamiento, la decisión se toma basada en la clínica del paciente (independiente del resultado de la troponina T) y si podría aumentar los costos del mismo.

#### **5.1.4.10 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

No se encontraron discrepancias entre los valores asumidos por el equipo desarrollador y los valores y preferencias de padres y usuarios consultados.

#### **5.1.4.11 Implicaciones sobre los recursos**

El uso de troponina T no aporta información adicional a la toma de decisiones, la realización de este examen acarrea sobrecostos no justificados.

#### 5.1.4.12 Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de 3 años o antes, si nueva evidencia que responda esta pregunta clínica, se encuentra disponible.

#### 5.1.4.13 Recomendaciones para investigación

Ninguna en este tópico.

#### 5.1.4.14 Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de RN con diagnóstico de AP en quienes se toma troponina T (idealmente debería ser cero.)

#### 5.1.4.15 Referencias Bibliográficas

- Boo NY, Hafidz H, Nawawi HM, et al. Comparison of serum cardiac troponin T and creatine kinase MB isoenzyme mass concentrations in asphyxiated term infants during the first 48 h of life. J Paediatr Child Health. 2005 Jul;41(7):331-7.
- Costa S, Zecca E, De Rosa G, et al. Is serum troponin T a useful marker of myocardial damage in newborn infants with perinatal asphyxia? Acta Paediatr. 2007; 96(2):181-4.
- Güneş T, Oztürk MA, Köklü SM, et al. Troponin-T levels in perinatally asphyxiated infants during the first 15 days of life. Acta Paediatr. 2005 Nov;94(11):1638-43.
- Kanik E, Ozer EA, Bakiler AR, et al. Assessment of myocardial dysfunction in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: is it a significant predictor of mortality? J Matern Fetal Neonatal Med. 2009 Mar;22(3):239-42.
- Matter M, Abdel-Hady H, Attia G, et al. Myocardial performance in asphyxiated full-term infants assessed by Doppler tissue imaging. Pediatr Cardiol. 2010 Jul;31(5):634-42.
- Rajakumar PS, Bhat BV, Sridhar MG, et al. Cardiac enzyme levels in myocardial dysfunction in newborns with perinatal asphyxia. Indian J Pediatr. 2008 Dec;75(12):1223-5.

### 5.1.5 Pregunta 5

#### 5.1.5.1 Pregunta

¿En los recién nacidos con sospecha de compromiso cardiovascular secundario a asfixia perinatal, cuál es la habilidad discriminativa de la CK-MB para el diagnóstico de lesión cardíaca?

### 5.1.5.2 Respuesta basada en la evidencia

De forma similar a la pregunta anterior, hay estudios observacionales que comparan niveles de CPK-MB en niños con y sin AP pero no permiten calcular habilidad discriminativa. Se identificó un estudio de casos de AP y controles a término sanos (Rajakumar, 2008) que reporta sensibilidades y especificidades comparativas entre troponina T y CPK-MB según el cual la troponina tiene mayor sensibilidad (97.3% v. 75.7%) y especificidad (82.6% vs. 56.5) que CPK-MB. Este estudio tiene un claro sesgo de espectro (“casos y controles”), no reporta información sobre puntos de corte de las enzimas cardíacas, ni sobre los datos que permitan verificar los cálculos de las características operativas y sus IC95%. Adicionalmente, el manejo de la disfunción miocárdica en niño con AP sólo se realiza si hay evidencia clínica, independientemente de los resultados de enzimas cardíacas.

### 5.1.5.3 Recomendación

5. En recién nacidos a término con sospecha de compromiso cardíaco secundario a asfixia perinatal se recomienda NO realizar mediciones de CPK-MB para el diagnóstico de lesión miocárdica por AP porque no hay estudios que permitan estimar su habilidad discriminativa y adicionalmente el manejo del niño se decide independientemente de los resultados de la medición de enzimas cardíacas.

#### **Recomendación fuerte en contra de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Muy baja** ⊖⊖⊖

### 5.1.5.4 Alcance y Objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y al neonatólogo en la decisión sobre el uso de la medición de la CK-MB como prueba diagnóstica para evaluar el compromiso miocárdico en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal.

### 5.1.5.5 Fundamentación

La asfixia perinatal representa una de las principales causas de muerte en el período neonatal temprano. La hipoxia tisular prolongada lleva a compromiso y falla multiorgánica secundaria, siendo el corazón uno de los órganos frecuentemente comprometidos durante la asfixia.

La asfixia neonatal puede determinar grados variables de disfunción miocárdica, manifestándose como isquemia transitoria del músculo cardíaco que puede terminar en infarto, insuficiencia tricuspídea, insuficiencia cardíaca congestiva, edema agudo pulmonar y choque cardiogénico. Durante la asfixia aguda, en el neonato ocurre un aumento brusco tanto de la resistencia vascular pulmonar como de la

sistémica (debido a descarga de catecolaminas) que determina un aumento de la post carga, y a su vez del trabajo de los ventrículos y las demandas de oxígeno

En la evaluación del recién nacido con compromiso miocárdico secundario a asfixia perinatal se han utilizado estrategias diagnósticas distintas entre las que figura el ecocardiograma, como un método que proporciona valiosa información sobre la función biventricular, evaluación indirecta de las presiones pulmonares, la función de la válvulas y anatomía del corazón.

Otra prueba diagnóstica que ha sido utilizada para la evaluación de lesión miocárdica es la Creatinquinasa en su fracción MB (CK-MB). Es conocido que la CK-MB no solo se encuentra en músculo cardíaco, sino también en musculo esquelético por lo que un aumento en niveles séricos de esta enzima es un hallazgo muy inespecífico.

El objetivo de esta pregunta es evaluar la evidencia disponible sobre la habilidad discriminativa de la CK-MB para el diagnóstico de lesión cardiaca secundaria a asfixia perinatal.

#### **5.1.5.6 Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones**

Se evaluó un estudio de casos y controles (Rajakumar, 2008) realizado en la India con el objetivo de evaluar la utilidad de las enzimas cardíacas en la evaluación del daño miocárdico en RN con asfixia perinatal (AP), incluyó 30 neonatos a término con AP y 30 neonatos sanos sin AP como controles, excluyendo aquellos con malformaciones congénitas. La disfunción miocárdica fue evaluada con electrocardiograma, ecocardiograma y enzimas cardíacas. Se evidenció compromiso miocárdico (regurgitación tricuspídea e hipoquinesia ventricular) en 23/30 niños asfixiados, y en ninguno de los controles. La media de troponina T y CK-MB fue significativamente mayor en los casos que en los controles  $0.22 \pm 0.28$  y  $0.003 \pm 0.018$ ,  $p < 0.001$ , y  $121 \pm 77.4$  IU/L y  $28.8 \pm 20.2$  IU/L,  $p < 0.001$ , respectivamente. La media de troponina T en los casos con disfunción cardíaca fue significativamente mayor comparado con aquellos sin disfunción cardíaca  $0.3 \text{ ng/ml}$  vs.  $0.07 \text{ ng/ml}$ . La troponina T tiene mayor sensibilidad (97.3% v. 75.7%) y especificidad (82.6% vs. 56.5%) comparado con los niveles de CK-MB. Este estudio no ofrece puntos de corte claros de las enzimas cardíacas, como tampoco datos que permitan el cálculo de las características operativas y sus IC95%.

#### **5.1.5.7 Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

El GDG encontró que en recién nacidos a término con sospecha de compromiso cardiaco secundario a asfixia perinatal la evidencia no apoya la toma de la CK-MB para el diagnóstico de lesión miocárdica.

#### 5.1.5.8 [Requisitos estructurales](#)

No aplica.

#### 5.1.5.9 [Consideraciones de beneficios y riesgos](#)

El grupo de expertos consideró que a la luz de la evidencia disponible no existen beneficios respecto al uso de la CK-MB ya que no es posible calcular las características operativas de la prueba. Adicionalmente no aporta información que modifique el tratamiento, la decisión se toma basada en la clínica del paciente (independiente del resultado de la CK-MB) y si podría aumentar los costos del mismo.

#### 5.1.5.10 [Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes](#)

No se encontraron discrepancias entre los valores asumidos por el equipo desarrollador y los valores y preferencias de padres y usuarios consultados.

#### 5.1.5.11 [Implicaciones sobre los recursos](#)

Dado que el ecocardiograma es el patrón de oro para evaluar el compromiso miocárdico secundario a asfixia y que la CK-MB no aporta información adicional, la realización de este examen acarrea unos sobrecostos no justificados.

#### 5.1.5.12 [Vigencia de la recomendación](#)

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de 3 años o antes, si nueva evidencia que responda esta pregunta clínica, se encuentra disponible.

#### 5.1.5.13 [Recomendaciones para investigación](#)

Ninguna en este tópico.

#### 5.1.5.14 [Indicadores de adherencia sugeridos](#)

Proporción de RN con diagnóstico de AP en quienes se toma CK-MB (idealmente debería ser cero.)

#### 5.1.5.15 Referencias Bibliográficas

- Barberi I, Calabrò MP, Cordaro S, et al. Myocardial ischaemia in neonates with perinatal asphyxia. Electrocardiographic, echocardiographic and enzymatic correlations. Eur J Pediatr. 1999 Sep;158(9):742-7.
- Boo NY, Hafidz H, Nawawi HM, et al. Comparison of serum cardiac troponin T and creatine kinase MB isoenzyme mass concentrations in asphyxiated term infants during the first 48 h of life. J Paediatr Child Health. 2005 Jul;41(7):331-7.
- Kanik E, Ozer E.A, Bakiler A.R, et al. Assessment of myocardial dysfunction in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: Is it a significant predictor of mortality? J Matern Fetal Neonatal Med. 2009 Mar;22(3):239-42.
- Omokhodion SI, Losekoot TG, Jaiyesimi. Serum creatine kinase and creatine kinase-MB isoenzyme activities in perinatally asphyxiated newborns. Eur Heart J. 1991 Sep;12(9):980-4.
- Rajakumar PS, Bhat BV, Sridhar MG, et al. Cardiac enzyme levels in myocardial dysfunction in newborns with perinatal asphyxia. Indian J Pediatr. 2008 Dec;75(12):1223-5.
- Reddy S, Dutta S, Narang A. Evaluation of lactate dehydrogenase, creatine kinase and hepatic enzymes for the retrospective diagnosis of perinatal asphyxia among sick neonates. Indian Pediatr. 2008 Feb;45(2):144-7.

#### 5.1.6 Pregunta 6

##### 5.1.6.1 Pregunta

¿Cómo debe ser el seguimiento para vigilancia y detección oportuna de complicaciones agudas de AP, principalmente falla multisistémica secundaria, en los recién nacidos a término con sospecha de AP, definidos como a) Recién nacidos con factores de riesgo prenatales para asfixia perinatal pero con adaptación neonatal espontánea y b) Recién nacidos sin factores de riesgo prenatales pero con trastorno adaptativo que requiere reanimación no vigorosa, para disminuir mortalidad y secuelas y evitar hospitalización prolongada y tratamientos innecesarios?

##### 5.1.6.2 Respuesta basada en la evidencia

No se encontró evidencia empírica de buena calidad que evaluara de forma no sesgada la utilidad de la tamización o la monitorización con estudios paraclínicos de recién nacidos a término con sospecha de AP. De los 619 artículos identificados se preseleccionaron 33 que parecían ser relevantes; sin embargo todos los estudios evaluados se excluyeron ya que las pruebas paraclínicas realizadas se tomaron en pacientes con asfixia documentada (no con sospecha) o en pacientes con otras comorbilidades como prematuridad, y no evaluaban los desenlaces considerados como críticos o importantes. Los expertos

opinan que estos niños deben ser vigilados clínicamente para detectar oportunamente alteraciones que requieran estudio adicional e intervenciones específicas (ej. asegurar perfusión renal óptima y evaluar función renal en caso de oliguria), pero no deben ser separados de sus madres ni sometidos a procedimientos invasivos (ej. Tomas de muestras de sangre) sin indicación específica.

#### 5.1.6.3 **Recomendación**

**6.A.** Se recomienda realizar observación clínica postparto por 24 horas, preferiblemente al lado de la madre, a los recién nacidos con factores de riesgo prenatales para asfixia perinatal o en recién nacidos sin factores riesgo preparto pero con trastorno adaptativo y sin evidencia clínica obvia de asfixia neonatal (incluye pH de sangre de cordón sin evidencia de acidosis).

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Muy baja** ⊖⊖⊖

**6.B.** La observación clínica debe incluir Monitorización de signos vitales, manifestaciones clínicas sistémicas o neurológicas de trastorno de adaptación (vigilar adecuada diuresis, tolerancia a vía oral, patrón respiratorio, color y manifestaciones clínicas sugestivas de trastornos metabólicos).

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Muy baja** ⊖⊖⊖

**6.C.** Solo se debe tomar exámenes paraclínicos si hay alteraciones en los parámetros clínicos anteriormente descritos.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Muy baja** ⊖⊖⊖

#### 5.1.6.4 **Alcance y objetivo de la recomendación**

Asistir al médico general, al pediatra o neonatólogo en el cuidado y observación clínica del RN con riesgo de evento asfíctico, pero que NO cumple con los criterios para el diagnóstico de asfixia perinatal.

#### 5.1.6.5 **Fundamentación**

La evaluación del bienestar fetal inicia con la identificación de factores de riesgo y comorbilidades de la unidad materno-fetal. Esta evaluación continúa con la monitorización intraparto, la adaptación al nacer y la valoración postparto, buscando identificar RN con riesgo para asfixia perinatal y/o falla

multisistémica secundaria, por la presencia de antecedentes de riesgo positivos o por la evidencia de un trastorno de la adaptación neonatal.

En el grupo de RN con mayor riesgo de asfixia, ya sea por la presencia de factores de riesgo o por un trastorno durante la adaptación, es importante determinar si hay compromiso de otros órganos. A pesar de que los paraclínicos que se toman inicialmente en este grupo de pacientes, pueden orientar hacia la presencia de un compromiso hipóxico, no son confirmatorios de asfixia perinatal y probablemente necesita ser guiado por clínica.

El objetivo de esta pregunta es revisar la evidencia disponible sobre la utilidad de la observación clínica por sí sola o la observación sumada a la toma de paraclínicos para evaluar falla de órganos en las primeras 24 horas postparto, en los recién nacidos con factores de riesgo positivos y/o con trastornos de adaptación neonatal, que no cumplen criterios para diagnóstico de asfixia perinatal.

#### **5.1.6.6 Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones**

Se identificaron 619 artículos de los cuales se seleccionaron 33 artículos, sin embargo todos los estudios evaluados se excluyeron teniendo en cuenta que las pruebas realizadas se tomaron en pacientes con asfixia documentada o en pacientes con otras comorbilidades como prematuridad. Además de lo anterior, los estudios evaluados no incluían los desenlaces de interés.

#### **5.1.6.7 Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

Debido a la falta de evidencia para contestar esta pregunta, la recomendación se baso en consenso de expertos.

#### **5.1.6.8 Requisitos estructurales**

Las Unidades de Recién Nacidos de niveles II y III complejidad de atención satisfacen lo requisitos estructurales de esta recomendación.

#### **5.1.6.9 Consideraciones de beneficios y riesgos**

No parece haber beneficios asociados con la toma rutinaria de paraclínicos en RN con factores de riesgo antenatal o con trastorno de adaptación dado que no hay claridad sobre qué paraclínicos solicitar y su

interpretación. Además de lo anterior la toma rutinaria de paraclínicos ocasiona efectos secundarios como dolor y aumento en costos directos e indirectos.

#### **5.1.6.10 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

No se encontraron discrepancias entre los valores asumidos por el equipo desarrollador y los valores y preferencias de padres y usuarios consultados.

#### **5.1.6.11 Implicaciones sobre los recursos**

De acuerdo con los hallazgos y las conclusiones a las que llegó el grupo desarrollador de la guía, la observación clínica del RN con factores de riesgo antenatales o trastorno adaptativo resulta la estrategia más costo efectiva.

#### **5.1.6.12 Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de 3 años o antes, si nueva evidencia que responda esta pregunta clínica, se encuentra disponible.

#### **5.1.6.13 Recomendaciones para investigación**

Realizar estudios locales con el fin de determinar la verdadera incidencia del compromiso multiorgánico en este grupo de pacientes que aun con factores de riesgo antenatales y/o alteraciones en la adaptación, no cumplen criterios para diagnóstico de asfixia perinatal. Se proponen inicialmente estudios observacionales descriptivos con el fin de cuantificar el riesgo.

#### **5.1.6.14 Indicadores de adherencia sugeridos**

Proporción de recién nacidos con factores de riesgo antenatales o trastorno adaptativo a quienes se realizó observación clínica adecuada.

#### **5.1.6.15 Referencias Bibliográficas**

- Canadian Paediatric Society (CPS). Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. Paediatr Child Health 2004;9(10):723-9
- Leuthner SR, Das UG. Low Apgar scores and the definition of birth asphyxia. Pediatr Clin North Am. 2004 Jun;51(3):737-45. Review.

- Muraskas JK, Morrison JC. A proposed evidence-based neonatal work-up to confirm or refute allegations of intrapartum asphyxia. *Obstet Gynecol.* 2010 Aug;116(2 Pt 1):261-8.

## 5.2 Tópico 2. Manejo general del recién nacido con Asfixia Perinatal

### 5.2.1 Pregunta 7

#### 5.2.1.1. Pregunta

¿Cuál es la efectividad de la hiperventilación con ventilación mecánica como parte del manejo de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal, para disminuir la mortalidad en las primeras 72 horas de vida?

#### 5.2.1.2 Respuesta basada en la evidencia

La búsqueda de evidencia sólo identificó una revisión narrativa (Levene 1993), sobre las distintas estrategias de manejo tanto históricas como actuales en el recién nacido con diagnóstico de asfixia perinatal. El autor sugiere el uso de la hiperventilación en el recién nacido asfixiado basándose en raciocinio fisiopatológico: En pacientes con trauma cerebral la hiperventilación ha sido empleada como estrategia de manejo para disminuir la presión intracraneal. La hiperventilación disminuye los niveles de PaCO<sub>2</sub> induciendo vasoconstricción cerebral con la consecuente baja en el volumen sanguíneo cerebral y presión intracraneana, pero la vasoconstricción cerebral puede disminuir la perfusión en áreas isquémicas.

Sin embargo, Levene reconoce que no existen experimentos clínicos controlados y por tanto el beneficio es incierto. Adicionalmente, hay reportes de que en recién nacidos a término hiperventilados para el manejo de la hipertensión pulmonar, se presenta pérdida de la audición. En recién nacidos pretérmino se ha evidenciado asociación con leucomalacia periventricular cuando los valores de PaCO<sub>2</sub> se mantienen por debajo de 25 mmHg.

En resumen, no hay evidencia de que el uso de hiperventilación en RN con diagnóstico de asfixia perinatal disminuya la mortalidad durante las primeras 72 horas de vida y por el contrario, podría causar más daño que beneficio.

### 5.2.1.3 **Recomendación**

7. En recién nacidos con asfixia perinatal, se recomienda NO emplear la hiperventilación como estrategia ventilatoria para el manejo de la EHI, ya que no hay evidencia de que disminuya la mortalidad o las secuelas y si hay información que sugiere que aumenta riesgo de hipoacusia y de leucomalacia periventricular.

#### **Recomendación fuerte en contra de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Muy baja ⊖⊖⊖, recomendación basada en opinión de expertos.**

### 5.2.1.4 **Alcance y objetivo de la recomendación**

Asistir al pediatra y neonatólogo en la decisión sobre el uso de la hiperventilación como estrategia ventilatoria en el manejo de recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal.

### 5.2.1.5 **Fundamentación**

El feto reacciona a la asfixia con un amplio espectro de respuestas fisiológicas, hormonales y celulares. Dentro de las respuestas fisiológicas más importantes es la redistribución del flujo sanguíneo. En el feto maduro ocurre una redistribución del flujo sanguíneo hacia los órganos vitales con el fin de asegurar el suministro de oxígeno al corazón, el cerebro y las suprarrenales. Como consecuencia ocurre una disminución del flujo sanguíneo hacia los pulmones, riñones, intestino y músculo.

La inadecuada coordinación entre la ventilación y los episodios frecuentes de apnea son comunes en los recién nacidos afectados severamente por un evento hipóxico. Cambios en la PaCO<sub>2</sub> pueden afectar el flujo sanguíneo cerebral favoreciendo la perfusión en el caso de la hipercapnia o disminuyéndola en el caso de la hipocapnia.

La hiperventilación ha sido empleada en situaciones específicas: por ejemplo en pacientes con trauma cerebral para disminuir la presión intracraneal. La hiperventilación disminuye los niveles de PaCO<sub>2</sub> induciendo vasoconstricción cerebral con la consecuente baja en el volumen sanguíneo cerebral y presión intracraneana. Una desventaja es que la vasoconstricción cerebral puede disminuir la perfusión en áreas isquémicas.

Así mismo, la hiperventilación ha sido empleada en recién nacidos a término para el manejo de la hipertensión pulmonar, sin embargo su uso no ha sido inocuo. Se ha evidenciado asociación con pérdida de la audición en recién nacidos a término y en recién nacidos pretérmino se ha evidenciado asociación con leucomalacia periventricular cuando los valores de PaCO<sub>2</sub> se mantienen por debajo de 25 mmHg.

La monitorización estricta de la PaCO<sub>2</sub> a través de los gases arteriales es de particular importancia. Estudios experimentales sugieren que una modesta elevación de la PaCO<sub>2</sub> (50-55 mmHg) en recién nacidos con evento hipóxico isquémico se asocia con mejor pronóstico comparado con los casos en los que la PCO<sub>2</sub> se encuentra en rango normal o bajo. Sin embargo, la hipoxia seguida de la acumulación de dióxido de carbono, estimulan la vasodilatación cerebral, produciéndose una redistribución de flujo sanguíneo hacia el tronco encefálico con disminución hacia la corteza.

En estados severos de hipoxia, la presión de perfusión cerebral disminuye, seguido la acumulación de dióxido de carbono, lo que se asocia con la pérdida de la capacidad de autorregulación cerebral (capacidad de mantener presión de perfusión cerebral independiente de la presión sistémica), y esto añadido a la hipotensión secundaria al insulto hipóxico, deriva en muerte neuronal.

Pese a que la hiperventilación se ha empleado en el manejo de la lesión hipóxico isquémica cerebral, los beneficios son inciertos y los hallazgos contradictorios de los estudios experimentales nos obligan a evaluar la pertinencia de la intervención dentro del manejo actual del recién nacido con diagnóstico de asfixia perinatal.

#### **5.2.1.6 [Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones](#)**

Se llevo a cabo una búsqueda sistemática de la literatura, el resultado fue un único estudio (Levene 1993), el autor hace una revisión narrativa sobre las distintas estrategias de manejo tanto históricas como actuales en el recién nacido con diagnóstico de asfixia perinatal. El autor sugiere el uso de la hiperventilación en el recién nacido asfixiado basándose en raciocinio fisiopatológico, sin embargo reconoce que no existen experimentos clínicos controlados y por tanto el beneficio es incierto.

#### **5.2.1.7 [Relación entre la evidencia y las recomendaciones](#)**

No existe evidencia que apoye el uso de la hiperventilación como estrategia ventilatoria en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal. Se requieren de estudios adicionales de buena calidad.

#### **5.2.1.8 [Requisitos estructurales](#)**

No aplica.

#### **5.2.1.9 [Consideraciones de beneficios y riesgos](#)**

Ausencia de Beneficios netos.

Históricamente se ha sugerido el uso de la hiperventilación en el manejo del recién nacido asfixiado basándose en raciocinio fisiopatológico. Sin embargo, hasta la fecha no existen estudios clínicos que permitan evaluar la utilidad de esta intervención en este grupo de pacientes. A pesar del entusiasmo inicial referente el uso de hiperventilación, no se han demostrado beneficios en recién nacidos asfícticos, motivo por el cual no se ha logrado justificar realizar estudios que evalúen su utilidad.

El grupo de expertos temáticos de la presente guía considera que no existen beneficios con el uso de hiperventilación en el recién nacido asfixiado; de lo contrario, su uso podría estar asociado con efectos adversos como el aumento en la hipo perfusión cerebral, en un órgano previamente isquémico con amplificación de la lesión neuronal.

#### **5.2.1.10 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

No se encontraron discrepancias entre los valores asumidos por el equipo desarrollador y los valores y preferencias de padres y usuarios consultados.

#### **5.2.1.11 Implicaciones sobre los recursos**

Los pacientes severamente asfixiados requerirán ventilación mecánica en la gran mayoría de casos. El uso de estrategias de hiperventilación podría, como se expuso anteriormente, acarrear serias complicaciones cuyo manejo aumentaría los costos.

#### **5.2.1.12 Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de 3 años o antes, si nueva evidencia que responda la pregunta clínica, se encuentra disponible.

#### **5.2.1.13 Recomendaciones para investigación**

Ninguna en este tópico.

#### **5.2.1.14 Indicadores de adherencia sugeridos**

Porcentaje de unidades de recién nacidos que usan hiperventilación como estrategia ventilatoria en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal. (Idealmente debería ser cero)

#### 5.2.1.15 [Referencias Bibliográficas](#)

- Levene M. Management of the asphyxiated full term infant. Arch Dis Child. 1993 May;68(5 Spec No):612-6.
- Kuz'min VV, Egorov VM. [High-frequency jet ventilation of the lungs in intensive care of the newborn born with asphyxia]. Anesteziol Reanimatol. 1996 Nov-Dec;(6):24-7.

### 5.2.2 [Pregunta 8](#)

#### 5.2.2.1 [Pregunta](#)

¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico de los antagonistas de opioides (naloxona) añadido a las medidas de soporte generales (líquidos endovenosos, nada vía oral, oxígeno según necesidad), en comparación con el uso de solamente medidas de soporte generales, en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal, para disminuir la mortalidad y las secuelas graves (parálisis cerebral)?

#### 5.2.2.2 [Respuesta basada en la evidencia](#)

No hay evidencia de que el uso profiláctico de naloxona en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal modifique la mortalidad y la parálisis cerebral a los 18 meses de vida.

#### 5.2.2.3 [Recomendación](#)

**8.** En el manejo de recién nacidos con asfixia perinatal, se recomienda NO administrar profilácticamente naloxona para disminuir mortalidad y secuelas graves como la parálisis cerebral.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención.**

**Calidad de la evidencia: Muy baja  $\ominus\ominus\ominus$ , recomendación basada en opinión de expertos.**

#### 5.2.2.4 [Alcance y objetivo de la recomendación](#)

Asistir al pediatra y neonatólogo en la decisión sobre el uso profiláctico de naloxona en el manejo de recién nacidos con asfixia perinatal.

#### 5.2.2.5 **Fundamentación**

La lesión hipóxico isquémica produce en su fase inicial una redistribución del flujo sanguíneo hacia el cerebro, corazón y glándulas suprarrenales, como consecuencia ocurre una disminución del flujo sanguíneo hacia el pulmón, intestino, hígado, riñones bazo, huesos, músculos esqueléticos, vasos y piel.

Al presentarse hipoxia leve se produce una disminución de la frecuencia cardiaca, asociado a un aumento de la presión arterial y de la presión venosa para mantener una adecuada perfusión cerebral (apnea primaria). Cuando la hipoxia persiste, se produce una disminución en el gasto cardíaco con una posterior caída de la presión arterial (apnea secundaria). La apnea secundaria no mejora con la estimulación táctil y el recién nacido requiere de maniobras avanzadas (ventilación a presión positiva) para iniciar nuevamente el esfuerzo respiratorio.

Basado en estudios experimentales en animales, se ha descrito que pudiese existir asociación entre la liberación de opioides endógenos cerebrales y el daño neuronal secundario a la asfixia. Los opioides al ser liberados suprimen la descarga medular inspiratoria agravando la depresión respiratoria neonatal.

Por este motivo se ha sugerido que la naloxona al ser un antagonista de los opioides limitaría la liberación de opioides mejorando la oxigenación en el período postasfíctico. Así mismo, se ha relacionado con un efecto benéfico a nivel de la barrera hematoencefálica favoreciendo la integridad de la barrera al disminuir la lesión neuronal asociada.

La intención de la pregunta es revisar si existe evidencia que muestre beneficios del uso profiláctico de naloxona en recién nacidos asfícticos en la disminución de la mortalidad y aparición de parálisis cerebral a los 18 meses de vida.

#### 5.2.2.6 **Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones**

Se llevo a cabo una búsqueda sistemática de la literatura y se identificó un metanálisis, (McGuire 2004), cuyo objetivo fue determinar el efecto de la naloxona sobre la mortalidad y morbilidad en los recién nacidos mayores de 34 semanas de gestación con sospecha de encefalopatía hipóxico-isquémica.

La revisión sistemática evaluó como desenlaces primarios, frecuencia cardiaca y respiratoria a las 24 horas de vida, tono muscular e inicio de la respiración espontánea. La revisión incluyó dos estudios, ninguno de estos evaluó los desenlaces de interés motivo por el cual se realizó una búsqueda de estudios primarios. No se identificaron estudios que evaluaran como desenlace primario mortalidad o la discapacidad severa del neurodesarrollo en los siguientes 12 meses.

#### **5.2.2.7 Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

No existe evidencia que apoye el uso profiláctico de naloxona en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal para disminuir la mortalidad y parálisis cerebral a los 18 meses de vida. Se requieren de estudios adicionales de buena calidad.

#### **5.2.2.8 Requisitos estructurales**

No aplica.

#### **5.2.2.9 Consideraciones de beneficios y riesgos**

Ausencia de beneficios netos.

Algunos autores basados en raciocinio fisiopatológico han sugerido que el uso de naloxona podría ser útil en disminuir la apnea secundaria en el recién nacido con asfixia, mediante el antagonismo de la liberación de opioides endógenos. Los opioides liberados tendrían un efecto inhibitorio sobre el centro respiratorio y por tanto la naloxona mejoraría el esfuerzo respiratorio en estos recién nacidos. Sin embargo, no existen estudios que evalúen el beneficio del uso profiláctico de naloxona en el recién nacido con asfixia, especialmente si existe o no disminución en la mortalidad y parálisis cerebral.

Se identificó una revisión sistemática que no cumple con los criterios de selección.

El grupo de expertos temáticos de la presente guía, consideraron que no existe sustento científico basado en evidencia para recomendar el uso de naloxona en recién nacidos con asfixia perinatal.

#### **5.2.2.10 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

No se encontraron discrepancias entre los valores asumidos por el equipo desarrollador y los valores y preferencias de padres y usuarios consultados.

#### **5.2.2.11 Implicaciones sobre los recursos**

No hay evidencia que apoye el uso de naloxona para disminuir la mortalidad y la parálisis cerebral en recién nacidos con asfixia perinatal, el uso de naloxona representaría costos adicionales no justificados.

#### 5.2.2.12 Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de 3 años o antes, si nueva evidencia que responda la pregunta clínica, se encuentra disponible.

#### 5.2.2.13 Recomendaciones para investigación

Ninguna en este tópico.

#### 5.2.2.14 Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de unidades de recién nacidos que emplean el uso de naloxona en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal. (Idealmente debería ser cero)

#### 5.2.2.15 Referencias Bibliográficas

- McGuire W, Fowlie PW, Evans DJ. Naloxone for preventing morbidity and mortality in newborn infants of greater than 34 weeks' gestation with suspected perinatal asphyxia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD003955. DOI: 10.1002/14651858.CD003955.pub2.
- Zhang SD, Qian PD, Zhang SQ, Jin LJ, Liang QJ. Effect of naloxone in treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Chin Med J 1996;11:207-209..
- Chernick V, Manfreda J, De Booy V, Davi M, Rigatto H, Seshia M. Clinical trial of naloxone in birth asphyxia. J Pediatr 1988;113:519-525.

### **5.2.3 Pregunta 9**

#### 5.2.1.2 Pregunta

¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico de anticonvulsivantes (fenobarbital, carbamazepina, ácido valpróico) añadido a las medidas de soporte generales (líquidos endovenosos, nada vía oral, oxígeno según necesidad), en comparación con el uso de solamente medidas de soporte generales, en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal, para disminuir la mortalidad y las secuelas graves (parálisis cerebral)?

### 5.2.1.3 **Respuesta basada en la evidencia**

La evidencia encontrada (de moderada calidad) muestra que el uso PROFILÁCTICO de anticonvulsivantes (la mayoría de estudios se refieren a fenobarbital o a fenitoina) en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal no tiene efecto protector contra el riesgo de secuelas neurológicas, principalmente parálisis cerebral, ni disminuye la mortalidad.

### 5.2.1.4 **Recomendación**

9. Se recomienda NO administrar anticonvulsivantes profilácticamente como parte del manejo de recién nacidos con asfixia perinatal ya que hay evidencia de que no disminuye ni la mortalidad ni el riesgo de parálisis cerebral.

Nota: Esta recomendación no se refiere al uso TERAPÉUTICO de anticonvulsivantes en recién nacidos con asfixia perinatal ante la presencia de crisis convulsivas.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención.**

**Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖**

### 5.2.3.4 **Alcance y objetivo de la recomendación**

Asistir al pediatra y neonatólogo en la decisión sobre el uso profiláctico de anticonvulsivantes en el manejo de recién nacidos con asfixia perinatal.

### 5.2.3.5 **Fundamentación**

La encefalopatía hipóxico-isquémica es la principal causa de convulsiones neonatales de inicio temprano. Pese a que las convulsiones son consecuencia del evento hipóxico, la presencia de convulsiones durante el periodo neonatal, un periodo crítico de crecimiento, se asocia con alteraciones del desarrollo cerebral con consecuencias a largo plazo (problemas del lenguaje, memoria y comportamiento).

Las convulsiones ocasionan un aumento en la demanda metabólica a nivel del sistema nervioso central, produciendo una liberación de neurotransmisores excitatorios de tipo glutamato. Estos neurotransmisores ocasionan fluctuaciones en la presión arterial sistémica desencadenando hipoxia e hipercapnia. Los beneficios potenciales del uso de anticonvulsivantes, en especial los barbitúricos (ej. Fenobarbital), se debe a la capacidad de disminuir la tasa metabólica a nivel del sistema nervioso central y de neutralizar radicales libres, lo que limita la cascada inflamatoria postasfíctica y a su vez reduce el daño cerebral secundario a la reperfusión.

Algunos datos experimentales sugieren que el tratamiento profiláctico con barbitúricos en animales adultos sometidos a un evento hipóxico-isquémico cerebral reduce la severidad del daño neuronal. Por otra parte la administración de “altas dosis” de barbitúricos a infantes en riesgo de encefalopatía hipóxico-isquémica ha sido evaluado en estudios pequeños con resultados controversiales.

Una importante preocupación con el uso de anticonvulsivantes proviene de estudios animales que han demostrado asociación entre el uso de anticonvulsivantes y la activación de muerte neuronal programada o apoptosis. Basados en estos hallazgos algunos autores cuestionan si el uso de anticonvulsivantes, si bien podrían limitar el daño hipóxico-isquémico secundario a la convulsión, podrían también tener efectos a largo plazo debido a su asociación con mecanismos inhibitorios de desarrollo cerebral.

El objetivo de esta pregunta es revisar la evidencia disponible en cuanto al uso de anticonvulsivantes y sus beneficios a largo plazo con su utilización de forma profiláctica en el recién nacido asfíctico.

#### **5.2.3.6 Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones**

Se identificó un metanálisis (Evans, 2008) que evaluó el efecto de administrar terapia anticonvulsiva en la primera semana de vida en recién nacidos a término con asfixia perinatal. Fueron considerados como desenlaces primarios mortalidad, retardo severo del neurodesarrollo  $\geq 12$  meses de vida o la prevención de convulsiones. El diagnóstico clínico de asfixia perinatal se caracterizó por signos de sufrimiento fetal, depresión al nacer, encefalopatía neonatal u otros signos de falla multiorgánica. El metanálisis incluyó siete estudios aleatorizados o cuasi aleatorizados que cumplieron los criterios de inclusión. Solo tres de ellos (ensayos clínicos controlados) evaluaron el retardo severo del neurodesarrollo, definido por la presencia de 1 o más de las siguientes características: parálisis cerebral, retardo del desarrollo o ceguera, sin encontrar resultados a favor del grupo que recibió fenobarbital. (ver anexo tablas de evidencia).

El primer estudio (Goldber, 1986), incluyó 32 recién nacidos con convulsiones, 15 recibieron fenobarbital o fenitoína, y 17, tiopental (15 mg/kg IV en 30 minutos, luego 10 mg/kg/h por 90 minutos, 5 mg/kg/h por 60 minutos, 3 mg/kg/h por 8 horas, 1.5 mg/kg/h por 6 horas and 0.75 mg/kg/h por 6 horas), evaluando el neurodesarrollo entre el primer y tercer año de vida con la escala de Bayley. Como coinervención para el manejo de las convulsiones recibieron fenobarbital, 12 del primer grupo y 15 del segundo grupo, sin ser claro el ocultamiento de la asignación de la intervención y la evaluación del desenlace, siendo inadecuado el cegamiento de los cuidadores a la intervención.

El segundo estudio (Hall, 1998), incluyó 40 neonatos, 20 recibieron fenobarbital (40 mg/kg, IV en 60 minutos) y 20 terapia estándar (fenobarbital en caso de convulsiones), evaluando el neurodesarrollo al tercer año de vida con la escala de Bayley, presentándose 23% de pérdidas al seguimiento, siendo inadecuado el cegamiento de los cuidadores a la intervención.

El tercer estudio (Ruth, 1991), incluyó 38 neonatos, 21 recibieron fenobarbital (30 mg/kg IV en las primeras 4 horas de vida, luego 15 mg/kg por 4 horas, seguido de 5 mg/kg/día por 5 días) y 17 terapia convencional, evaluando el neurodesarrollo al año de vida, sin ser claro el ocultamiento de la asignación de la intervención y la evaluación del desenlace.

Los estudios incluidos en la revisión son de moderada y baja calidad, con tamaños de muestra pequeños, la definición de asfixia no fue uniforme y emplearon diferentes esquemas de tratamiento. Los autores concluyen que no puede recomendarse rutinariamente la terapia anticonvulsiva en recién nacidos a término con asfixia perinatal, salvo en el tratamiento de convulsiones frecuentes o prolongadas.

#### **5.2.3.7 Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

El GDG encontró que en recién nacidos con asfixia perinatal la evidencia no apoya el uso profiláctico de anticonvulsivantes para la prevención de parálisis cerebral a los 18 meses de vida.

#### **5.2.3.8 Requisitos estructurales**

No aplica.

#### **5.2.3.9 Consideraciones de beneficios y riesgos**

Ausencia de beneficios netos.

El uso de anticonvulsivantes para el manejo de crisis tempranas en el recién nacido asfíctico pareciera tener un efecto beneficioso al disminuir las tasas metabólicas asociadas con las convulsiones; sin embargo, existe evidencia en animales que su uso crónico podría afectar así mismo el desarrollo neuronal y además inducir apoptosis neuronal. En la revisión de la evidencia sobre el uso profiláctico de anticonvulsivantes en recién nacidos con asfixia perinatal, no existen estudios de buena calidad y los autores de los estudios revisados concluyen que no se puede recomendar su uso de forma rutinaria, excepto en los casos de convulsiones frecuentes o prolongadas. El grupo de expertos temáticos de la presente guía ante la evidencia disponible, decide no recomendar el uso de ninguna clase de

anticonvulsivante de manera profiláctica en el recién nacido con asfixia perinatal; sin embargo, se deja en claro que su uso se debe reservar para los pacientes asfícticos que presentan crisis convulsivas.

#### [5.2.3.10 Consideraciones sobre las valoraciones y preferencias de los pacientes](#)

En la presentación que se hizo de los procesos y recomendaciones preliminares a un grupo de usuarios y padres de pacientes neonatales no se encontró discrepancia entre los valores usados por los desarrolladores y los expresados por usuarios y padres de pacientes.

#### [5.2.3.11 Implicaciones sobre los recursos](#)

La evidencia muestra que el uso profiláctico de anticonvulsivantes en recién nacidos con asfixia perinatal no disminuye la mortalidad ni las secuelas y podría aumentar los costos directos (costos de los medicamentos) e indirectos (costos del manejo de los efectos secundarios de los mismos).

#### [5.2.3.12 Vigencia de la recomendación](#)

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de 3 años o antes, si nueva evidencia que responda esta pregunta clínica, se encuentra disponible.

#### [5.2.3.13 Recomendaciones para investigación](#)

Se sugiere investigación con el uso de anticonvulsivantes de tercera y cuarta línea para el manejo profiláctico en recién nacidos con asfixia perinatal.

#### [5.2.3.14 Indicadores de adherencia sugeridos](#)

Proporción de unidades de recién nacidos que emplean el uso profiláctico de anticonvulsivantes en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal. (Idealmente debería ser cero)

#### [5.2.3.15 Referencias Bibliográficas](#)

- Evans DJ, Levene M, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia (Review). *The Cochrane Library* 2008, Issue 4.
- Goldberg RN, Moscoso P, Bauer CR, Bloom FL, Curless RG, Burke B, et al. Use of barbiturate therapy in severe perinatal asphyxia: a randomized controlled trial. *Journal of Pediatrics* 1986;109:851–6.

- Hall RT, Hall FK, Daily DK. High-dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: A randomized, prospective study with three-year follow-up. *Journal of Pediatrics* 1998;**132**:345–8.
- Ruth V, Korkman M, Liikanen A, Paetau R. High-dose phenobarbital treatment to prevent postasphyxial brain damage: A 6-year follow up [abstract]. *Pediatric Research* 1991;**30**:638

## 5.2.4 Pregunta 10

### 5.2.4.1 Pregunta

¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico de alopurinol añadido a las medidas de soporte generales (líquidos endovenosos, nada vía oral, oxígeno según necesidad), en comparación con el uso de solamente medidas de soporte generales, en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal, para disminuir la mortalidad y las secuelas graves (parálisis cerebral)?

### 5.2.4.2 Respuesta basada en la evidencia

La evidencia disponible es insuficiente para determinar si la administración de alopurinol resulta beneficiosa en la prevención de parálisis cerebral en recién nacidos asfícticos.

### 5.2.4.3 Recomendación

**10.** Se recomienda NO administrar alopurinol profilácticamente como parte del manejo de recién nacidos con asfixia perinatal ya que no hay evidencia de que afecte la mortalidad o el riesgo de parálisis cerebral.

#### Recomendación débil en contra de la intervención

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

### 5.2.4.4 Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y neonatólogo en la decisión sobre el uso profiláctico de alopurinol en el manejo de recién nacidos con asfixia perinatal para la prevención de parálisis cerebral a los 18 meses de vida.

### 5.2.4.5 Fundamentación

Una aproximación terapéutica en el manejo de la asfixia perinatal, es el uso de antioxidantes que contrarrestan las lesiones secundarias a radicales libres liberados por un evento hipóxico inicial.

Durante la fase de reperfusión se liberan radicales libres (superóxidos, hidróxidos) que causan lesión cuando exceden las defensas antioxidantes elaboradas por el cerebro. Debido al alto contenido de ácidos grasos insaturados, el cerebro es particularmente sensible a lesiones oxidativas.

Un primer grupo de estos inhibidores está constituido por la superóxido dismutasa y la catalasa, enzimas antioxidantes que combinadas con el polietilenglicol atraviesan la barrera hematoencefálica. Debido a su alto peso molecular se restringen al espacio vascular y se asume que su función se deriva del aumento del flujo sanguíneo cerebral que producen. En estudios experimentales en animales el efecto neuroprotector sólo se ha demostrado cuando estos agentes han sido administrados horas previas al insulto hipóxico- isquémico.

Un segundo grupo de inhibidores de radicales libres, que ha demostrado efectividad en estudios experimentales en animales, está compuesto por agentes que inhiben reacciones específicas asociado a la producción de xantinas. Durante la hipoxia e isquemia cerebral se deteriora la fosforilación oxidativa mitocondrial causando la degradación de ATP y acumulación de hipoxantinas que posteriormente son metabolizadas a xantina y ácido úrico en reacciones que producen superóxido y peróxido de H<sub>2</sub>. La xantina oxidasa se encuentra dentro de las células endoteliales de la microvasculatura cerebral y en consecuencia hace que la barrera hematoencefálica sea un blanco para el ataque oxidativo.

En estudios experimentales en animales, el alopurinol y oxipurinol, inhibidores de la xantina oxidasa, han disminuido el daño cerebral, secundario al insulto hipóxico isquémico, cuando se administran tempranamente en la fase de recuperación posterior a la reanimación.

Por lo anterior se considera necesario revisar la información disponible que justifique el rutinario de alopurinol.

#### **5.2.4.6 Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones**

Se identificó un metanálisis (Chaudhari 2008) cuyo objetivo fue determinar el efecto del alopurinol sobre la mortalidad y morbilidad en recién nacidos con sospecha de encefalopatía hipóxico- isquémica. El metanálisis se limitó a artículos publicados hasta Diciembre de 2007, incluyendo 2 experimentos y 1 estudio cuasi experimental. Incluyó 114 recién nacidos a término y cercanos al término  $\geq 34$  semanas de gestación con sospecha de encefalopatía hipóxico-isquémica. Evaluó como desenlaces primarios, la muerte y la discapacidad del neurodesarrollo severo evaluada a  $\geq 12$  meses y definida como la presencia de uno o más de los siguientes: parálisis cerebral, retardo severo del neurodesarrollo evaluada por la escala de Bayley, y daño auditivo o visual. Evaluó además el coeficiente de inteligencia y logros educativos en los sobrevivientes  $\geq 5$  años. Solo 1 estudio (Gunes 2007) evaluó cuadriplejía

severa, en 50 niños, con un RR [IC95%] 0.55 [0.24,1.25]. Evaluando también muerte o discapacidad severa del neurodesarrollo, con un RR [IC95%] 0.73 [0.41, 1.30]. Los autores concluyen que los datos actualmente disponibles son insuficientes para determinar si el alopurinol es beneficioso como un tratamiento adyuvante para el recién nacido con sospecha de encefalopatía hipóxico-isquémica.

Un estudio (Gunes, 2007) realizado en Turquía evaluó el efecto del alopurinol en la hipoxia cerebral monitorizando los niveles de óxido nítrico en sangre, y evaluó la mortalidad y la discapacidad severa en el neurodesarrollo al año de vida. Se incluyeron 60 recién nacidos a término asfixiados que se aleatorizaron en dos grupos, el primero de ellos (n=30) recibió alopurinol (40 mg/kg/día, por 3 días) dentro de las primeras horas del nacimiento. El segundo grupo (n=30) recibió solución salina como forma de placebo. 20 recién nacidos conformaron los controles. Las concentraciones de óxido nítrico en suero de recién nacidos con asfixia moderada o severa fueron significativamente más altas que en los recién nacidos sanos. En 50 de los recién nacidos incluidos se hizo seguimiento neurológico al año de vida, encontrando en el grupo intervenido el desenlace en 6 de 25 recién nacidos, y en el control en 11 de 25 recién nacidos, con un RR [IC95%] 0.55 [ 0.24, 1.25 ].

#### **5.2.4.7 Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

El GDG encontró que en recién nacidos con asfixia perinatal la evidencia no apoya el uso profiláctico del alopurinol para la prevención la parálisis cerebral a los 18 meses de vida.

#### **5.2.4.8 Requisitos estructurales**

No aplica.

#### **5.2.4.9 Consideraciones de beneficios y riesgos**

A pesar de que existe raciocinio fisiopatológico que sugiere que el uso de aluporinol disminuye el daño cerebral como resultado de la liberación de radicales libres, la evidencia disponible es insuficiente para determinar si el alopurinol resulta beneficioso en la prevención de parálisis cerebral en recién nacidos asfícticos.

Por lo anterior, el grupo de expertos temáticos desarrollador de la presente guía, recomienda no administrar de manera rutinaria alopurinol para la prevención de parálisis cerebral.

#### 5.2.4.10 Consideraciones sobre las valoraciones y preferencias de los pacientes

En la presentación que se hizo de los procesos y recomendaciones preliminares a un grupo de usuarios y padres de pacientes neonatales no se encontró discrepancia entre los valores usados por los desarrolladores y los expresados por usuarios y padres de pacientes.

#### 5.2.4.11 Implicaciones sobre los recursos

La evidencia muestra que no se justifica el uso de aluporinol en recién nacidos con asfixia perinatal para la prevención de parálisis cerebral, el uso de aluporinol resultaría innecesario y podría aumentar los costos directos (costos de los medicamentos).

#### 5.2.4.12 Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de 3 años o antes, si nueva evidencia que responda la pregunta clínica, se encuentra disponible.

#### 5.2.4.13 Recomendaciones para investigación

Ninguna en este tópico.

#### 5.2.4.14 Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de unidades de recién nacidos que emplean el uso de alopurinol en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal. (Idealmente debería ser cero)

#### 5.2.4.15 Referencias Bibliográficas

- Benders MJ, Bos AF, Rademaker CM, et al. Early postnatal allopurinol does not improve short term outcome after severe birth asphyxia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006 May;91(3):F163-5.
- Chaudhari T, McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with suspected hypoxic-ischaemic encephalopathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD006817. DOI: 10.1002/14651858.CD006817.pub2.
- Fan X, van Bel F. Pharmacological neuroprotection after perinatal asphyxia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010 Oct;23 Suppl 3:17-9.
- Gunes T, Ozturk MA, Koklu E, et al. Effect of allopurinol supplementation on nitric oxide levels in asphyxiated newborns. Pediatr Neurol. 2007 Jan;36(1):17-24.

- Kaandorp JJ, Benders MJ, Rademaker CM, et al. Antenatal allopurinol for reduction of birth asphyxia induced brain damage (ALLO-Trial); a randomized double blind placebo controlled multicenter study. BMC Pregnancy Childbirth. 2010 Feb 18;10:8.
- Kaandorp JJ, Van Bel F, Veen S, et al. Long-term neuroprotective effects of allopurinol after moderate perinatal asphyxia: follow-up of two randomised controlled trials. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011 Nov 17. [Epub ahead of print]
- Van Bel F, Groenendaal F. Long-term pharmacologic neuroprotection after birth asphyxia: where do we stand? Neonatology. 2008;94(3):203-10. Epub 2008 Oct 2.
- Whitelaw A, Thoresen M. Clinical trials of treatments after perinatal asphyxia. Curr Opin Pediatr. 2002 Dec;14(6):664-8.

### 5.2.5 Pregunta 11

#### 5.2.5.1 Pregunta

¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico de vitamina E añadido a las medidas de soporte generales (líquidos endovenosos, nada vía oral, oxígeno según necesidad), en comparación con el uso de solamente medidas de soporte generales, en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal, para disminuir la mortalidad y las secuelas graves (parálisis cerebral)?

#### 5.2.5.2 Respuesta basada en la evidencia

No se encontró evidencia comparativa que evaluara el efecto del uso profiláctico de vitamina E en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal sobre la mortalidad o las secuelas neurológicas, especialmente parálisis cerebral a los 18 meses de vida.

#### 5.2.5.3 Recomendación

**11.** Se recomienda NO administrar vitamina E profilácticamente como parte del manejo de recién nacidos con asfixia perinatal ya que no hay evidencia de que afecte la mortalidad o el riesgo de parálisis cerebral y la seguridad de la administración profiláctica de vitamina E en niños con AP no ha sido evaluada.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención.**

**Calidad de la evidencia: Muy baja ⊖⊖⊖, recomendación basada en opinión de expertos.**

#### **5.2.5.4 Alcance y objetivo de la recomendación**

Asistir al pediatra y neonatólogo en la decisión sobre el uso profiláctico de vitamina E en el manejo de recién nacidos con asfixia perinatal para la prevención de parálisis cerebral a los 18 meses de vida.

#### **5.2.5.5 Fundamentación**

La asfixia perinatal produce daño neuronal que se instaura en dos fases: inicialmente hay daño por hipoxia tisular y posteriormente, con el inicio de la reperfusión tisular, se genera daño por radicales libres de oxígeno. Cuando las células no son capaces de utilizar todo el oxígeno disponible por alteraciones en su metabolismo, una pequeña porción de ese oxígeno se convierte en formas químicas nocivas (denominadas radicales libres) que son inestables y reaccionan con células cercanas, alterando su función, envejeciéndolas y destruyéndolas. El daño se presenta cuando existe un desequilibrio entre la producción de radicales libres y la capacidad del organismo para eliminar su exceso. Por lo anterior se ha planteado el uso de terapias antioxidantes para contrarrestar este tipo de lesión en las que se incluye la vitamina E.

La vitamina E es un Antioxidante natural que reacciona con radicales libres solubles en lípidos de la membrana celular. Mantiene la integridad de la membrana celular mediante la protección de células de la presencia de compuestos tóxicos que se generan durante el estrés oxidativo. La vitamina E es esencial en el mantenimiento de la integridad y estabilidad de la membrana axonal.

Se hace necesario revisar la evidencia disponible sobre este tipo de terapias para determinar la pertinencia de su uso.

#### **5.2.5.6 Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones**

Se llevo a cabo una búsqueda sistemática de la literatura y se identificó un único estudio japonés (Hara 1999), que tuvo como objetivo principal evaluar los niveles de antioxidantes en recién nacidos sanos comparado con recién nacidos a término con asfixia perinatal. Se evaluaron los niveles de vitamina E, el autor concluyó que los valores medios no eran inferiores respecto al grupo control. Sin embargo, el estudio no evalúa el desenlace de interés motivo por el cual se excluyó. No se identificaron estudios adicionales.

#### **5.2.5.7 Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

El GDG encontró que no existe evidencia que apoye el uso profiláctico de vitamina E en recién nacidos con asfixia perinatal para la prevención de parálisis cerebral a los 18 meses de vida.

#### **5.2.5.8 Requisitos estructurales**

No aplica.

#### **5.2.5.9 Consideraciones de beneficios y riesgos**

A pesar que existe raciocinio fisiopatológico que podría sugerir que el uso de vitamina E disminuye el daño neuronal secundario a la liberación de radicales libres, no existe evidencia disponible que respalde el uso de vitamina E en recién nacidos con asfixia perinatal para la prevención de parálisis cerebral.

Por lo tanto el grupo de expertos, en consenso, recomienda no administrar profilácticamente vitamina E en recién nacidos con asfixia perinatal.

#### **5.2.5.10 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

En la presentación que se hizo de los procesos y recomendaciones preliminares a un grupo de usuarios y padres de pacientes neonatales no se encontró discrepancia entre los valores usados por los desarrolladores y los expresados por usuarios y padres de pacientes.

#### **5.2.5.11 Implicaciones sobre los recursos**

No se encontró evidencia que muestre que el uso profiláctico de vitamina E en recién nacidos con asfixia perinatal prevenga la parálisis cerebral. El uso de vitamina E resultaría innecesario y podría aumentar los costos directos (costos de los medicamentos).

#### **5.2.5.12 Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de 3 años o antes, si nueva evidencia que responda la pregunta clínica, se encuentra disponible.

#### **5.2.5.13 Recomendaciones para investigación**

Ninguna en este tópico.

#### **5.2.5.14 Indicadores de adherencia sugeridos**

Proporción de unidades de recién nacidos que emplean el uso de vitamina E en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal. (Idealmente debería ser cero)

#### **5.2.5.15 Referencias Bibliográficas**

- Hara K, Yamashita S, Fujisawa A, et al. Oxidative stress in newborn infants with and without asphyxia as measured by plasma antioxidants and free fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257(1):244-8.
- McGuire W. Perinatal asphyxia. *Clinic Evid (Online).* 2007 Nov 7;2007. pii: 0320.

### **5.2.6 Pregunta 12**

#### **5.2.6.1 Pregunta**

¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico de manitol añadido a las medidas de soporte generales (líquidos endovenosos, nada vía oral, oxígeno según necesidad), en comparación con el uso de solamente medidas de soporte generales, en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal, para disminuir la mortalidad en las primeras 72 horas de vida?

#### **5.2.6.2 Respuesta basada en evidencia**

No se encontró evidencia comparativa que evaluara el efecto del uso profiláctico de manitol en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal sobre la mortalidad en las primeras 72 horas de vida. Tampoco hay información sobre seguridad y efectos adversos.

#### **5.2.6.3 Recomendación**

**12.** Se recomienda NO administrar manitol profilácticamente como parte del manejo de recién nacidos con asfixia perinatal ya que no hay evidencia de que afecte la mortalidad temprana (72 horas); y la seguridad de la administración profiláctica de manitol en niños con AP no ha sido evaluada.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Muy baja ⊖⊖⊖, recomendación basada en opinión de expertos.**

#### 5.2.6.4 Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y neonatólogo para la toma de decisiones sobre el uso de manitol en recién nacidos con asfixia perinatal.

#### 5.2.6.5 Fundamentación

En el período posasfíctico se ha propuesto el uso de tratamientos orientados a la disminución del edema cerebral, ya que el edema afecta directamente la presión intracraneana, alterando la presión de perfusión cerebral, con el subsecuente efecto de prolongación de daño tisular.

El uso del manitol (agente osmótico) como tratamiento del edema cerebral parecería ser una alternativa razonable de manejo. El manitol se mantiene exclusivamente en el espacio intravascular lo que favorecería el arrastre de agua desde el espacio intracelular al extracelular, disminuyendo el edema cerebral, la presencia de radicales libres y la apoptosis cerebral.

El objetivo de esta pregunta es revisar la evidencia disponible en cuanto al uso profiláctico de manitol en el recién nacido asfíctico.

#### 5.2.6.6 Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones

Se llevo acabo una búsqueda sistemática de la literatura, se identificaron 3 estudios que corresponden a dos ensayos clínicos y una revisión sistemática. El primer estudio (Adhikari 1990), comparó recién nacidos a término sanos con recién nacidos asfícticos, el desenlace principal fue la duración y resolución del edema cerebral evaluado con ultrasonografía. El segundo estudio (Levene 1985), evaluó el uso de manitol en la reducción de la presión de perfusión cerebral, sin embargo, el tamaño de muestra fue pequeño y no se reportaba un desenlace clínico relevante, motivo por el cual se excluyó. Por último, la revisión sistemática de la literatura (Whitelaw 2000) incluyó dos artículos (Marchal y Levene). El primero de ellos es de 1974 y no se pudo evaluar directamente (225 pacientes con infusión de manitol, no se conocen características de la población). El segundo de ellos, se excluyó por motivos previamente mencionados. No se identificaron estudios adicionales.

#### 5.2.6.7 Relación entre la evidencia y las recomendaciones

El GDG encontró que en recién nacidos con asfixia perinatal la evidencia no apoya el uso profiláctico del manitol para disminuir la mortalidad durante las primeras 72 horas de vida.

#### **5.2.6.8 Requisitos estructurales**

No aplica.

#### **5.2.6.9 Consideraciones de beneficios y riesgos**

A pesar de que existe raciocinio fisiopatológico que podría sugerir el uso de manitol en recién nacidos asfícticos, no existe evidencia que apoye el uso, por lo tanto no existen beneficios relacionados con el uso de manitol. El grupo de expertos recomienda no emplear el uso rutinario de manitol en recién nacidos con asfixia.

#### **5.2.6.10 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

En la presentación que se hizo de los procesos y recomendaciones preliminares a un grupo de usuarios y padres de pacientes neonatales no se encontró discrepancia entre los valores usados por los desarrolladores y los expresados por usuarios y padres de pacientes.

#### **5.2.6.11 Implicaciones sobre los recursos**

No hay evidencia que apoye el uso de manitol en recién nacidos con asfixia perinatal, el uso de manitol sería innecesario y podría aumentar los costos directos (costos del medicamento) e indirectos por el tratamiento de las complicaciones secundarias a su uso.

#### **5.2.6.12 Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de 3 años o antes, si nueva evidencia que responda la pregunta clínica, se encuentra disponible.

#### **5.2.6.13 Recomendaciones para la investigación**

Ninguna en este tópico.

#### **5.2.6.14 Indicadores de adherencias sugeridos**

Proporción de unidades de recién nacidos que emplean el uso de manitol en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal. (Idealmente debería ser cero)

#### **5.2.6.15 Referencias Bibliográficas**

- Adhikari M, Moodley M, Desai PK. Mannitol in neonatal cerebral oedema. Brain Dev. 1990;12(3):349-51.
- Whitelaw A. Systematic review of therapy after hypoxic-ischaemic brain injury in the perinatal period. Semin Neonatol. 2000 Feb;5(1):33-40
- Levene MI, Evans DH. Medical management of raised intracranial pressure after severe birth asphyxia. Arch Dis Child. 1985 Jan;60(1):12-6.

### **5.3 Tópico 3. Manejo específico del recién nacido a término con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) secundaria a asfixia perinatal (AP)**

#### **5.3.1 Pregunta 13**

##### **5.3.1.1 Pregunta**

¿Cuál es la efectividad de la hipotermia en la prevención de mortalidad y déficit motor en recién nacidos con asfixia perinatal a los 18 meses?

##### **5.3.1.2 Respuesta basada en la evidencia**

Hay un meta-análisis que incluye información de los 3 experimentos multicéntricos más recientes y sólidos metodológicamente, que muestra que los recién nacidos a término o cercanos al término, con asfixia perinatal moderada a severa y encefalopatía hipóxico-isquémica, que reciben tratamiento oportuno con hipotermia tienen una reducción importante en el riesgo del desenlace combinado mortalidad- déficit neurológico importante acumulado hasta los 18 meses. El efecto es modesto, pero es la única de las intervenciones evaluadas y actualmente disponibles que tiene algún efecto sobre mortalidad o secuelas en niños con AP moderada y severa. La disponibilidad de hipotermia en centros de atención neonatal en Colombia es muy limitada, y la ventana de oportunidad para iniciar un tratamiento efectivo y seguro es muy estrecha, por tanto la factibilidad en el corto y mediano plazo de ofrecer hipotermia de manera oportuna a los RN con AP en Colombia es pobre, sin tener en cuenta que además afecta el gasto en salud. Hay una evaluación económica formal (ver sección 2 del documento extenso de la GAI) que sugiere que el uso de terapéutico de hipotermia en RN asfícticos a término en hospitales colombianos sería costo-efectivo (cuando se implementen los equipos para ofrecer la intervención).

### 5.3.1.3 **Recomendación:**

**13.A.** En recién nacidos a término con asfixia perinatal moderada o severa, se recomienda el uso de hipotermia para evitar la mortalidad y discapacidad motora a los 18 meses de vida.

**Recomendación débil a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Moderada** ⊕⊕⊖

**13.B.** La institución que ofrezca tratamiento con hipotermia para AP moderada a severa, debe contar con equipos adecuados (incluyendo sistemas de monitorización), personal debidamente entrenado, y protocolos escritos rigurosos que garanticen la correcta evaluación de la elegibilidad del recién nacido asfíctico para la administración del tratamiento y la iniciación de su aplicación dentro de la ventana de tiempo en la que se ha demostrado efectividad de la intervención

**Recomendación débil a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Moderada** ⊕⊕⊖

### 5.3.1.4 **Alcance y objetivo de la recomendación**

Asistir al pediatra y neonatólogo para la toma de decisiones sobre el uso de hipotermia en recién nacidos con asfixia perinatal para la prevención de mortalidad y parálisis cerebral.

### 5.3.1.5 **Fundamentación**

La asfixia perinatal es una condición en la que existe aporte insuficiente de oxígeno a los tejidos, lo que genera hipoxemia, acidosis e hipercapnia. La mortalidad en pacientes con asfixia perinatal oscila entre el 10 y el 30%; la frecuencia de secuelas en el neurodesarrollo en los sobrevivientes es del 15 al 45%, y el riesgo de parálisis cerebral es del 5 al 10%. En la asfixia perinatal existe un daño bifásico. Como consecuencia de la hipoxia o la isquemia, se produce metabolismo anaerobio, con un aumento en los niveles de ácido láctico y disminución del pH. Inicialmente se produce una falla energética primaria, despolarización de la membrana celular, ingreso de sodio y agua a las células y consecuente edema cerebral. Existe incremento de la producción de radicales libres, liberación de glutamato, y acumulación de calcio intracelular, que desencadenan necrosis neuronal primaria. Pasada la injuria inicial, sigue una etapa de recuperación conocida como reperfusión, en la que ocurre mayor daño y el cerebro aumenta el consumo de glucosa. La hipoxia causa dilatación vascular lo que facilita el ingreso de glucosa a la célula y mayor producción local de ácido láctico. La creciente acidosis lleva a un descenso de la glicólisis, pérdida de la autorregulación vascular cerebral, disminución de la función cardíaca, isquemia local y disminución de llegada de glucosa al tejido que lo requiere. Se alteran las bombas de iones, lo que lleva al acumulo intracelular de Na, Cl, H<sub>2</sub>O, Ca<sup>+</sup> y extracelular de K, aminoácidos excitotóxicos como

glutamato y aspartato. El flujo excesivo de  $Ca^{+}$  al espacio intracelular acaba produciendo la muerte celular.

Las características del daño hipóxico- isquémico, indican que existe un periodo intermedio, antes del daño secundario, en que es posible intervenir interrumpiendo la cadena de eventos que llevan a la destrucción celular definitiva. Se ha propuesto que la hipotermia podría reducir la liberación de neurotransmisores excitatorios, las alteraciones del flujo iónico, la apoptosis, la tasa metabólica cerebral, el edema cerebral y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, ejerciendo un efecto neuroprotector.

Se han realizado estudios en recién nacidos con asfixia perinatal en quienes se induce hipotermia generalizada o selectiva. El objetivo de esta pregunta es revisar la evidencia disponible en cuanto al uso de hipotermia y sus beneficios a largo plazo en el recién nacido asfíctico.

#### **5.3.1.6 Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones**

Para la búsqueda de guías de práctica clínica se utilizaron diferentes estrategias según la base de datos consultada, encontrando una guía de práctica clínica (Mathur 2008) que responde a la pregunta planteada, sin embargo en su evaluación se encontraron importantes falencias metodológicas(26). Adicionalmente la guía fue publicada antes de que se culminaran los principales estudios de hipotermia ICE, TOBY y NeoneuroNetwork, por lo que sus resultados son desactualizados.

Se evaluó su calidad metodológica y qué tan actualizada estaba y se decidió descartarla por las siguientes razones: a) descripción incompleta de la estrategia de la búsqueda (no precisa las fechas), b) se fundamenta en 4 revisiones sistemáticas, publicadas en el año 2007, con varios de los estudios en común, que encuentran de forma consistente disminución de la mortalidad y la discapacidad en el neurodesarrollo a largo plazo, con RR(IC95%): Azzopardi, 0.57(0.38-0.85), Schulzke, 0.78(0.66-0.92), Jacobs, 0.76(0.65-0.89), Shan, 0.76(0.65-0.88). c) La evidencia más robusta fue publicada después de la realización de esta guía: los principales estudios ICE, TOBY y NeoneuroNetwork fueron publicados después de 2007, por lo que las recomendaciones emitidas por la guía ya están desactualizadas.

Ante la ausencia de guías de práctica clínica pertinentes a esta pregunta, se procedió a la búsqueda de revisiones sistemáticas y de estudios experimentales primarios para generar recomendaciones de novo según la evidencia disponible. Se identificaron 17 estudios, se excluyeron 14 y se incluyeron 3 estudios.

Se identificó un metanálisis (Jacobs 2007), cuyo objetivo fue evaluar el efecto de la hipotermia (corporal o cefálica) en recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica moderada o severa (Sarnat

1976; Finer 1981), en la mortalidad y alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo (parálisis cerebral, retardo del neurodesarrollo por escala la de Bayley o Griffith <2DE, retardo intelectual <2DE, ceguera, sordera), además de evaluar efectos secundarios asociados.

La revisión sistemática identificó 8 ensayos clínicos aleatorizados, no ciegos, hasta Junio de 2007. Se excluyeron recién nacidos con anomalías congénitas evidentes. Se aleatorizaron los recién nacidos dentro de las 6 primeras horas de vida (1.9 a 4.6 horas). Utilizaron hipotermia cefálica junto con corporal 4 de los estudios (Gunn 1998; Akisu 2003; Gluckman 2005; Lin 2006), mientras otros 4 estudios utilizaron hipotermia corporal (Shankaran 2002; ICE 2002; Eicher 2005; Shankaran 2005). La duración de la hipotermia fue de 72 horas en todos los estudios excepto en uno (Eicher 2005) con duración de 48 horas. El periodo de recalentamiento en 6 de los estudios fue durante 4 horas, de 0.5°C/hora (Akisu 2003; Eicher 2005; Gluckman 2005; Gunn 1998; Shankaran 2002; Shankaran 2005), un estudio el periodo de recalentamiento fue de 8 horas, 0.5°C/2 horas, (ICE 2002), y un estudio logró el recalentamiento espontáneamente a la temperatura ambiente, tomando 12 horas (Lin 2006). La mortalidad fue evaluada hasta el último control del estudio (10 días o hasta la salida del hospital). La evaluación del neurodesarrollo se hizo a los 12 meses (Eicher 2005) o entre los 18 - 22 meses (Gunn 1998; Gluckman 2005; Shankaran 2005). Los autores identificaron 4 estudios (829 neonatos) adicionales de los cuales no existían publicaciones en el momento de la revisión (Shao 2006; ICE; nnn-Hypothermia; TOBY).

El efecto de la hipotermia mostró una reducción en el desenlace combinado de muerte o discapacidad severa del neurodesarrollo a los 18 meses RR 0.76 (95% CI 0.65, 0.89), RD -0.15 (95% CI -0.24, -0.07), NNT 7 (95% CI 4, 14)]. El efecto de la hipotermia sobre la mortalidad, RR 0.74 (95% CI 0.58, 0.94), RD -0.09 (95% CI -0.16, -0.02), NNT 11 (95% CI 6, 50)], y sobre la discapacidad del neurodesarrollo en los sobrevivientes, RR 0.68 (95% CI 0.51, 0.92), RD -0.13 (95% CI -0.23, -0.03)].

Se evaluaron eventos adversos como sepsis, RR 0.86 (IC 95% 0.42-1.76), trombocitopenia, RR 1.55 (IC95% 1.14 - 2.11), hipotensión que requirió el uso de inotrópicos, RR 1.17 (IC 95% 1.0 - 1.38), anemia que requirió transfusión, RR 1.16 (IC 95% 0.67 - 2.04), arritmia, RR 1.04 (IC 95% 0.07 - 16.39). Los autores concluyen que la hipotermia disminuye la mortalidad y en aquellos que sobreviven adicionalmente disminuye las secuelas en el neurodesarrollo.

En el metanálisis publicado por Edwards en el 2010, el cual llevo acabo una búsqueda sistemática en las principales bases de datos hasta Julio de 2009, identificó 10 ensayos clínicos en los cuales se comparaba mortalidad entre los grupos que emplearon la hipotermia Vs el manejo estándar de niños con asfixia perinatal con al menos 36 semanas de gestación. De los recién nacidos incluidos (660 recién

nacidos en cada uno de los grupos), 169 fallecieron en el grupo que recibió hipotermia (26%) Vs 217 (33%) en el grupo control, con RR de 0.78 (0.66-0.93), RD-0.07 (-0.12 a -0.02) y NNT de 14 (8-47).

Adicionalmente, a partir de los 3 estudios multicéntricos más recientes (TOBY, NICHD y CoolCap), que emplearon criterios de inclusión similares y tuvieron seguimiento mínimo de 18 meses, se realizó el análisis de un desenlace compuesto: mortalidad y discapacidad severa en los sobrevivientes. La discapacidad fue definida en 2 estudios (CoolCap y TOBY), como la presencia de al menos un criterio de los siguientes: *Mental Development Index Score* (Bayley) menor de 70, clasificación de 3-5 en la escala de *Gross Motor Function Classification System (GMFCS)*, y alteración visual cortical bilateral. En el tercer estudio (NICHD), la discapacidad mayor se definió como: puntaje de 70-84 en *Mental Developmental Index Score*, más un criterio de los siguientes: alteración motora de mínimo 2 en la escala de *GMFCS*, alteración auditiva o crisis convulsivas persistente. Los resultados mostraron un RR de 0.81 (0.71-0.93), en el desenlace compuesto por mortalidad y discapacidad, favoreciendo al grupo de hipotermia. Como desenlace secundario se evaluó sobrevida normal (sin parálisis cerebral, con un puntaje mayor de 84 en el *Psycomothor Development Index*, y visión y audición normales), obteniendo un RR 1.53 (1.22-1.93), RD 0.12 (0.06-0.18) y NNT 8. Los últimos tres estudios mencionados también evaluaron de forma individual la reducción en la mortalidad, pero el único que tuvo validez fue NICHD. Como desenlaces secundarios se evaluaron por separado en los sobrevivientes: Parálisis cerebral con RR 0.69 (0.54-0.89), ceguera RR 0.56 (0.33-0.96) y sordera RR 0.76 (0.36-1.61). La revisión sistemática de Edwards no concluye sobre los efectos adversos evaluados.

Esta última revisión menciona las tres principales limitantes asociado al uso de hipotermia. Primero, enfatiza que el tiempo de seguimiento de 18 meses reportado hasta ese momento en los estudios mencionados, puede ser insuficiente para evaluar la verdadera repercusión neurológica en los sobrevivientes. Segundo, indica que puede haber más estudios de hipotermia en desarrollo y las conclusiones de esta revisión podrían afectarse con sus resultados; y por último sugiere que los datos reportados en la revisión podrían no ser extrapolables a lugares con pobres recursos en salud.

El tercer estudio incluido (Zhou 2010) fue realizado de mayo 2003 a Agosto 2005 en el que participaron 12 instituciones en China. Se incluyeron recién nacidos a término mayor de 37 semanas, con peso mayor de 2500 gr, admitidos a la UCIN dentro de las primeras 6 horas de vida, con evidencia clínica de hipoxia isquemia perinatal.

El estudio describe el uso de hipotermia selectiva de localización cefálica, con medición de temperatura nasofaríngea y rectal regulada para alcanzar 34° +- 0.2°C y 34.5° y 35°C respectivamente. La hipotermia se inició antes de las 6 horas de vida, por 72 horas, con posterior recalentamiento espontáneo. Los recién nacidos en ambos grupos recibieron el mismo cuidado y monitorización de signos vitales y

función multiorgánica. La estrategia ventilatoria, inotropía, anticonvulsivantes y manitol se usó de acuerdo a requerimientos individuales.

Como desenlace primario se evaluó el desenlace combinado muerte y discapacidad mayor a los 18 meses obteniendo las siguientes medidas de desenlace: Muerte y discapacidad severa hipotermia 31% vs control 49%. OR 0.47 (0.26-0.84). Muerte sola: hipotermia 20% Vs control 29%, con OR 0.62 (0.32-1.20), sin diferencia estadística. Las principales causas de muerte fueron: encefalopatía severa, falla respiratoria, falla renal, hemorragia severa, la mayoría de niños fallecieron en la primera semana. Discapacidad severa hipotermia 14% vs control 28% OR 0.40 (0.17-0.92).

Se reconocen como limitaciones del estudio la pérdida de seguimiento de 16% de recién nacidos del grupo que recibieron hipotermia y 19% del grupo control. Adicionalmente, por los criterios de inclusión se permitió el ingreso de recién nacidos con asfixia perinatal leve (21% en el grupo de recién nacidos que recibieron hipotermia y 19% del grupo control), grupo que posiblemente no se beneficie significativamente de la intervención.

El estudio concluye que la hipotermia tiene efecto neuroprotector y disminuye el riesgo de desenlace compuesto (muerte/discapacidad severa). La hipotermia parece ser más efectiva en recién nacidos con asfixia moderada. Descarta efecto de fiebre o crisis como factores relacionados con asfixia perinatal.

#### **5.3.1.7 Relación entre evidencia y recomendaciones**

El GDG encontró que en recién nacidos a término con asfixia perinatal moderada o severa la evidencia apoya el uso la hipotermia para la prevención de la mortalidad y discapacidad motora a los 18 meses de vida.

#### **5.3.1.8 Requisitos estructurales**

Para llevar a cabo la recomendación se requiere de la tecnología disponible en nuestro país, de personal médico y de enfermería entrenado en el manejo de hipotermia para la atención de recién nacidos con asfixia moderada o severa en unidades de cuidado intensivo neonatal específicas, que se conviertan en centros de remisión. Adicionalmente se requiere de protocolos claros y precisos de manejo y de remisiones oportunas y adecuadas a dichos centros.

#### **5.3.1.9 Consideraciones de beneficios y riesgos**

A pesar de que la magnitud del efecto estadístico es discreto, los potenciales beneficios de la hipotermia en desenlaces críticos como mortalidad y disfunción motora es importante. El grupo desarrollador de la presente guía consideró que los posibles beneficios superan los riesgos asociados con el uso de hipotermia y por tanto podría tener un impacto significativo en la supervivencia y calidad de vida de recién nacidos asfícticos a largo plazo.

Esta guía no pretende generar un protocolo para la implementación de la hipotermia como manejo terapéutico en el país por las limitaciones metodológicas y de experiencia local que se presentan en nuestro contexto. Sin embargo, dado que esta intervención es la única terapia que ha demostrado algún tipo de beneficio en este grupo de pacientes con alto riesgo de mortalidad y cuyos sobrevivientes representan un alto costo a la sociedad, valdría la pena considerar su uso en nuestro medio.

Probablemente el uso de hipotermia será realizable en centros de alto nivel con entrenamiento en esta práctica, que servirán como centros de referencia para el resto del país. En el momento de implementar la hipotermia se deberán establecer protocolos precisos de manejo y remisión oportuna de pacientes.

#### **5.3.1.10 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

En la presentación que se hizo de los procesos y recomendaciones preliminares a un grupo de usuarios y padres de pacientes neonatales no se encontró discrepancia entre los valores usados por los desarrolladores y los expresados por usuarios y padres de pacientes.

#### **5.3.1.11 Implicaciones sobre los recursos**

El grupo desarrollador de la guía considera que el uso de hipotermia es costo efectivo teniendo en cuenta los desenlaces considerados (muerte y déficit motor), referirse a la pregunta económica de la guía.

#### **5.3.1.12 Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de 3 años o antes, si nueva evidencia que responda la pregunta clínica, se encuentra disponible.

#### 5.3.1.13 Recomendaciones para investigación

Sugerimos la creación de leyes que respalden la notificación obligatoria de los recién nacidos con asfixia perinatal en Colombia para contar con estadísticas propias.

Es importante realizar estudios locales con el uso de *cooling cap* o *cooling blanket* para establecer el beneficio en mortalidad neonatal y secuelas durante los primeros 5 años de vida en recién nacidos con asfixia perinatal en nuestro contexto.

#### 5.3.1.14 Indicadores de adherencia sugeridos

No aplica.

#### 5.3.1.15 Referencias Bibliográficas

- Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1349-58.
- Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, et al. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr*. 2008 Apr 30;8:17.
- Battin MR, Penrice J, Gunn TR, et al. Treatment of term infants with head cooling and mild systemic hypothermia (35.0 degrees C and 34.5 degrees C) after perinatal asphyxia. *Pediatrics*. 2003 Feb;111(2):244-51.
- Battin MR, Dezoete JA, Gunn TR, et al. Neurodevelopmental outcome of infants treated with head cooling and mild hypothermia after perinatal asphyxia. *Pediatrics*. 2001 Mar;107(3):480-4.
- Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ*. 2010;340:363.
- Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol*. 2005 Jan;32(1):11-7.
- Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005;365:663-70.
- Horn A, Thompson C, Woods D, et al. Induced hypothermia for infants with hypoxic- ischemic encephalopathy using a servo-controlled fan: an exploratory pilot study. *Pediatrics*. 2009;123(6):1090-8
- Jacobs SE ,Hunt R, Tarnow-MordiWO, Inder TE,Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003311. DOI: 10.1002/14651858.CD003311.pub2.

- Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165(8):692-700.
- Laptook AR. The neo.nEURO.network Hypothermia Randomized Controlled Trial. Pediatrics. 2010 Oct;126(4):e965-6.
- Mathur AM, Smith JR, Donze A. Hypothermia and hypoxic-ischemic encephalopathy: guideline development using the best evidence. Neonatal Netw. 2008 Jul-Aug;27(4):271-86.
- Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy - are we there yet? BMC Pediatr. 2007 Sep 5;7:30.
- Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007 Oct;161(10):951-8.
- Shankaran S, Pappas A, Laptook AR, et al. Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics. 2008 Oct;122(4):e791-8.
- Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, et al. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. Pediatrics. 2010 Oct;126(4):e771-8.
- Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY, et al. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. Pediatrics. 2007 May;119(5):912-21.
- Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. J Pediatr. 2010;157(3):367-72, 372.

#### 5.2.3.16 Punto de buena práctica clínica

**13.C.** Cualquier institución de salud sin importar el nivel de complejidad debe tener un protocolo apropiado de reanimación neonatal y personal debidamente entrenado para llevarlo a cabo. Los expertos sugieren las siguientes consideraciones acerca la reanimación neonatal como un insumo para que cada institución elabore su protocolo de reanimación.

## REANIMACIÓN NEONATAL

### GENERALIDADES:

La mayoría de los recién nacidos (90%) no requiere ningún apoyo al nacer para iniciar las respiraciones de manera espontánea y lograr una adecuada transición de la circulación fetal a la

neonatal. Aproximadamente el 10% de los recién nacidos requiere algún tipo de asistencia para iniciar las respiraciones y únicamente un 1% requerirán medidas avanzadas de reanimación para sobrevivir. Sin embargo la asfixia representa el 23% de las aproximadamente 4 millones de muertes neonatales que ocurren anualmente en el mundo y conlleva una importante morbilidad en los sobrevivientes. (Lancet 2010)

La reanimación neonatal es más efectiva cuando la realiza un equipo debidamente preparado y coordinado que debe tener un entrenamiento periódico. Cada hospital es responsable de determinar el nivel de competencia requerido para que alguien asuma la responsabilidad para la reanimación neonatal.

Diversos estudios han comparado las metodologías tradicionales de entrenamiento en reanimación neonatal con el uso de salas de simulación clínica que aportan escenarios con situaciones clínicas reales y simuladores en donde los estudiantes desempeñan un papel activo en la reanimación del recién nacido. Después del análisis de dichos estudios la AAP/AHA ha diseñado programas de entrenamiento con simuladores para que el personal a cargo de la reanimación neonatal adquiera las competencias necesarias para tener un adecuado desempeño, al igual que técnicas para mantener dicho entrenamiento, de aplicación periódica. En nuestro medio están disponibles estos entrenamientos con personal calificado avalado por la AAP/AHA en las instituciones educativas superiores y las sociedades científicas.

Cabe resaltar que diferentes publicaciones han demostrado que la preparación y el entrenamiento en reanimación neonatal de los trabajadores de la salud pueden ser costoefectivas en reducir la morbimortalidad neonatal hasta en un 42% de los casos. (Lancet 2005)

### **¿CÓMO SE PREPARA UNA REANIMACIÓN?:**

Se debe estar preparado para reanimar al recién nacido en cada nacimiento pues esta necesidad puede surgir de manera sorpresiva. En cada nacimiento debe estar presente en la sala de partos al menos una persona entrenada en reanimación neonatal cuya única función sea la de asistir al recién nacido y que pueda iniciar la ventilación con presión positiva en caso de ser necesario. Debe existir al menos otra persona que esté disponible de inmediato en caso de que se requiera de maniobras más avanzadas en la reanimación.

Si existen factores de riesgo identificados deben estar presentes al momento del parto al menos 2 personas destinadas a la atención del recién nacido y al menos una persona más para apoyarlas. Como se mencionó anteriormente, el objetivo es tener en cada sala de partos un “equipo de reanimación” con

un líder identificado y en el que cada miembro del mismo tenga una función específica para lograr una adecuada coordinación de los esfuerzos.

Todo el equipo necesario para una reanimación completa debe estar listo para su uso inmediato y debe funcionar perfectamente. Todos los integrantes del equipo de reanimación tienen la responsabilidad de verificar la presencia y funcionamiento del equipo necesario para la reanimación neonatal.

### **¿CÓMO DETERMINAR SI UN RECIÉN NACIDO REQUIERE REANIMACIÓN?**

Existen tres preguntas que se deben hacer en el momento del nacimiento de un recién nacido:

#### *1-¿El neonato nació a término?*

Existe una mayor probabilidad de que los recién nacidos prematuros requieran algún tipo de reanimación comparados con los recién nacidos a término. A esto se suma su menor capacidad de mantener la temperatura corporal y su menor fuerza para iniciar las respiraciones lo que hace recomendable llevar a cabo los primeros pasos de la reanimación bajo una lámpara de calor radiante.

#### *2-¿El bebé respira o llora?*

La respiración se evidencia observando los movimientos de tórax o si el recién nacido presenta un llanto vigoroso. Es muy importante recalcar que la respiración entrecortada o los “boqueos” NO son respiraciones efectivas, indican un problema grave y requieren el mismo manejo que la apnea.

#### *3-¿Hay un buen tono muscular?*

Los recién nacidos a término deben tener las extremidades flexionadas y ser activos.

Si el recién nacido está a término y nace vigoroso puede permanecer en el pecho de la madre proporcionándole calor, secándolo, despejándole la vía aérea si es necesario y evaluándolo constantemente.

En caso contrario, se inician los pasos iniciales de la reanimación.

### **PASOS INICIALES DE LA REANIMACIÓN NEONATAL:**

*-Proporcionar calor y secar:* se debe secar al recién nacido rápidamente y colocarlo bajo una lámpara de calor radiante para evitar la pérdida de calor. No hay que cubrir al bebé con mantas ni compresas pues impedimos la llegada de la radiación para su calentamiento y limitamos la visualización de los movimientos respiratorios. Si el bebé es prematuro se recomienda secarlo e introducirlo en una bolsa plástica del cuello hacia abajo. Es importante evitar la hipertermia porque a pesar de que no son claros sus efectos si se ha demostrado una mayor mortalidad en recién nacidos con madres que presentaron temperaturas elevadas al momento del nacimiento. Está aún en estudio el beneficio de no proporcionar

calor a los recién nacidos de 35 semanas de gestación o más con alta sospecha de asfixia perinatal que sean candidatos a uso de hipotermia en los sitios en donde esté disponible.

*-Despejar la vía aérea:* el recién nacido debe colocarse de lado o boca arriba con el cuello ligeramente extendido en posición de "olfateo". La succión de la vía aérea se puede realizar con pera de goma o sonda y debe ser gentil para evitar reflejos vagales. Se aspira primero la boca (carrillos) y luego la nariz.

\* Si el recién nacido presenta líquido meconiado NO debe ser aspirado en el canal del parto. La aspiración de la vía aérea bajo visión directa (mediante la intubación orotraqueal) de los recién nacidos meconiados no vigorosos no ha demostrado beneficios en su pronóstico pero tampoco ha empeorado el mismo. Queda entonces a discreción del reanimador la realización de la aspiración mediante la intubación orotraqueal de este grupo de pacientes. Debe resaltarse que si se decide realizarla, dicho procedimiento no debe retrasar los pasos de la reanimación.

*-Estimular:* se debe estimular al recién nacido mediante un frote suave en el tronco y espalda (puede ser el mismo del secado) o con suaves golpes en las plantas de los pies.

\*El uso continuado de la estimulación táctil en un recién nacido apnéico desperdicia tiempo valioso y debe continuarse con el siguiente paso de la reanimación, es decir, la administración de ventilación a presión positiva ya que nos encontramos ante una apnea secundaria.

### **EVALUACIÓN RÁPIDA:**

Una vez realizados los pasos iniciales de la reanimación (30 segundos) se debe realizar una evaluación rápida del recién nacido con el fin de decidir la conducta a seguir. Esta consiste en:

*-Evaluar la frecuencia cardíaca:* se debe medir la frecuencia cardíaca mediante la auscultación del tórax con un fonendoscopio, palpación de los pulsos en la base del cordón umbilical, braquiales o femorales. Se toma en seis segundos y se multiplica por 10. Se espera que para esta primera evaluación sea mayor a 100 latidos por minuto.

*-Evaluar el esfuerzo respiratorio:* mediante los movimientos observados en el tórax, se evalúa si hay un adecuado esfuerzo respiratorio o si por el contrario el recién nacido presenta apnea o "boqueos".

\* El color NO hace parte de la evaluación inicial del recién nacido ya que es esperable que éste se encuentre cianótico debido a que se encuentra haciendo la transición neonatal.

A continuación se presentan las saturaciones preductales esperables después del nacimiento para recién nacidos sanos.

1 min	60-65%
2 min	65-70%
3 min	70-75%
4 min	75-80%
5 min	80-85%
10 min	85-95%

#### VENTILACIÓN A PRESIÓN POSITIVA:

Si la frecuencia cardíaca se encuentra por debajo de 100 latidos por minuto o el recién nacido está apnéico o presenta “boqueos” después de haber realizado los pasos iniciales de la reanimación (30 segundos) se debe iniciar ventilación con presión positiva.

#### ***La ventilación de los pulmones es el paso más importante de la reanimación de un recién nacido.***

Existen varios dispositivos para administrar ventilación a presión positiva: bolsa autoinflable (Ambú), bolsa inflada por flujo (bolsa de anestesia) y dispositivo con pieza en T (Neopuff). Todos tienen ventajas y desventajas, lo importante es conocer y saber utilizar de manera adecuada el que se tenga disponible.

La ventilación a presión positiva se debe administrar con una frecuencia de 40 a 60 respiraciones por minuto o poco menos de una vez por segundo. Esto se logra mediante la nemotecnia:

*ventila (da la inspiración)....dos(espriación)....tres(espriación) ....ventila( da la inspiración) ....dos(espriación). ...tres(espriación)*

Se debe verificar la adecuada ventilación mediante la observación de los movimientos del tórax y la auscultación de los sonidos respiratorios bilaterales. Si esto no se cumple o el recién nacido no mejora (aumento de la frecuencia cardíaca por encima de 100 latidos por minuto, aumento de la saturación de oxígeno observada en el oxímetro de pulso ) se deben realizar las maniobras correctivas de la ventilación MR SOPA: **M**áscara ajústela, **R**eubicación de la vía aérea, **S**ucción de boca y nariz, **O** boca abierta, **P**resión auméntela, **A**lterne otra vía (intubación orotraqueal) y dar un nuevo ciclo de ventilación (30 segundos) .

\*La intubación orotraqueal se puede considerar en cualquier etapa de la reanimación neonatal.

### CONSIDERACIONES RESPECTO A LA ADMINISTRACIÓN DE OXÍGENO SUPLEMENTARIO:

Como ya se mencionó anteriormente, durante los diez primeros minutos de vida el recién nacido está realizando la transición de la circulación fetal a la neonatal y por lo tanto es esperable la presencia de cianosis. Ya se anotaron las saturaciones de oxígeno meta para esta etapa las cuales deben ser medidas en sala de partos durante la reanimación neonatal mediante la oximetría de pulso.

Múltiples estudios han demostrado los efectos dañinos de la excesiva administración de oxígeno secundarios a la producción de radicales libres. Está demostrado que iniciar la reanimación de recién nacidos a término con altos aportes de oxígeno aumenta la mortalidad y en prematuros, aunque es más difícil establecer esta causalidad por sus múltiples comorbilidades, parece existir una correlación similar.

La recomendación actual es *iniciar* la reanimación neonatal (ventilación con presión positiva) con FIO<sub>2</sub> 21% (aire ambiente) en recién nacidos a término y FIO<sub>2</sub> entre 30 y 40% en prematuros. En ambos casos se debe ajustar el aporte de oxígeno de acuerdo a la oximetría de pulso y respuesta del paciente.

### COMPRESIONES TORÁCICAS:

Están indicadas cuando la frecuencia cardíaca permanezca por debajo de 60 latidos por minutos después de haber administrado 30 segundos de ventilación con presión positiva efectiva.

Se deben dar tres compresiones por cada ventilación (3:1), es decir 30 respiraciones y 90 compresiones en 1 minuto. Para obtener una adecuada coordinación y frecuencia se puede decir en voz alta:

*Uno (compresión) y (descomprime) Dos (compresión) y (descomprime) Tres (compresión) y ventila y Uno...*

### USO DE MEDICAMENTOS:

Cuando la frecuencia cardíaca permanezca por debajo de 60 latidos por minuto posterior a la administración de 30 segundos de ventilación a presión positiva y compresiones torácicas bien coordinadas está indicado el uso de adrenalina.

Se recomienda utilizar concentraciones de 1:10000 (llevar una ampolla de adrenalina a 10 cc de solución salina) a dosis de 0.01 a 0.03 mg/kg/ dosis o 0.1 a 0.3 cc/kg de la dilución de 1:10000. La vía recomendada es la intravenosa (catéter venoso umbilical). Si no se logra un acceso vascular se puede colocar vía orotraqueal a dosis de 0.5 a 1 cc/kg de la dilución de 1:10000. Se debe administrar de manera rápida y se pueden colocar hasta 3 dosis con espacio de 3 minutos entre cada una de ellas.

En caso de sospecha de hipovolemia (accidentes del cordón, abruptio de placenta, etc.) o no respuesta al manejo se puede considerar la administración de cristaloides (solución salina normal o lactato de Ringer) a dosis de 10 cc/kg en infusión de 5 a 10 minutos.

En la actualidad estos son los únicos medicamentos recomendados para la reanimación de los recién nacidos.

**CONSIDERACIONES ESPECIALES:**

Si no hay una adecuada respuesta a la reanimación neonatal se deben considerar patologías o complicaciones asociadas como neumotórax, atresia de coanas, malformaciones de la vía aérea, cardiopatías complejas, derrames pleurales, hipoplasias pulmonares, hernia diafragmática, alteraciones del sistema nervioso central, entre otras.

Se recomienda suspender las maniobras de reanimación después de 10 minutos sin obtener una adecuada respuesta.

FLUJOGRAMA DE REANIMACIÓN NEONATAL

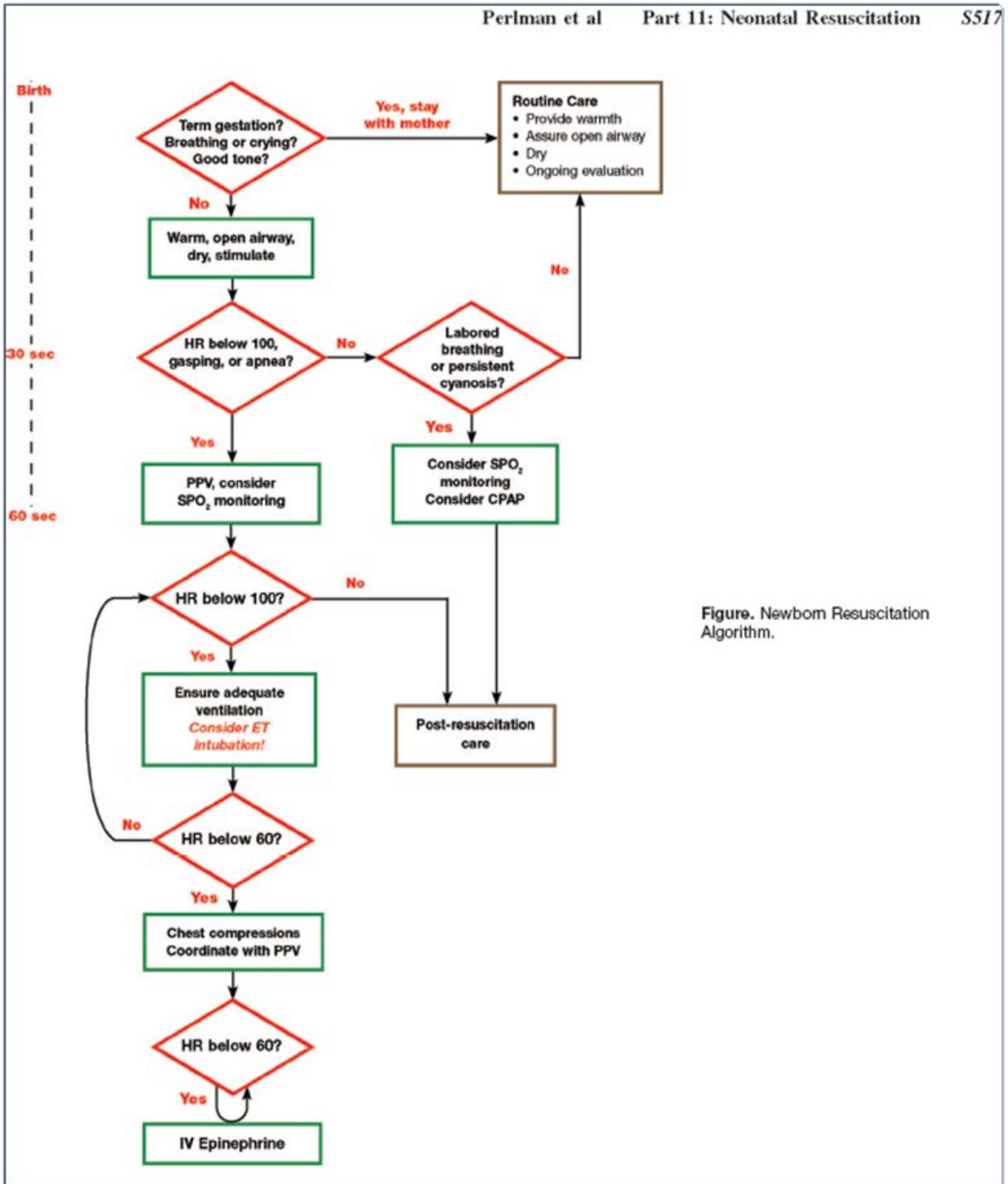


Figure. Newborn Resuscitation Algorithm.

## Referencias Bibliográficas

- Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J et al. Part 11: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science. *Circulation*. 2010;122:S909-S919
- Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J et al. Part 11: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010;122:S516-38
- Richmond S, Wyllie J. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 7. Resuscitation of babies at birth. Resuscitation 2010
- New Zealand Resuscitation Council 2010. Australian Resuscitation Council. Guideline 13. Assesment of the newborn infant.
- Kattwinkel J. Reanimación Neonatal texto. 6° edición,2011 . American Heart Association American Avademy of Pediatrics
- Gary L Darmstadt, Zulfiqar A Bhutta, Simon Cousens, Taghreed Adam, NeffWalker, Luc de Bernis, for the Lancet Neonatal Survival Steering Team. Evidence-based, cost-effective interventions: how many newborn babies can we save?.*Lancet*2005; 365: 977-88

# **Sección 2.**

## **Análisis Económico**

## Costo Efectividad del tamizaje con frotis rectovaginal para detectar streptococo a las 35-37 semanas de gestación y tratamiento antibiótico intraparto

### Autores y participantes del estudio

Nombre	Institución	Contribución
<b>Darío Londoño Trujillo</b> Médico Internista. Neumólogo. Economista de la Salud. Profesor asociado Facultad de Medicina	Hospital Universitario San Ignacio Pontificia Universidad Javeriana	Coordinador
<b>Alejandra Taborda Restrepo</b> Administradora en Salud. Magister en Salud Pública. Especialista en economía.	Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana.	Grupo de apoyo económico
<b>Gloria Bernal Nisperuza</b> Economista y Magister en Economía. Profesora Facultad de Ciencias Económicas y Administrativas.	Pontificia Universidad Javeriana	Grupo de apoyo económico
<b>Ludy Alexandra Parada</b> Magister en Economía.	Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana.	Grupo de apoyo económico

## (1.1) Resumen

**Antecedentes:** este análisis económico ha sido desarrollado como parte de la Guía de Atención Integral del Recién Nacido con Sepsis, que adelanta la Pontificia Universidad Javeriana.

**Objetivo:** realizar un análisis costo-efectividad del uso de la prueba de tamizaje con Frotis Recto Vaginal y tratamiento intraparto, comparado con tratamiento universal, estrategia de factores de riesgo y no hacer nada, en la semana 35-37 de gestación para prevenir incidencia de infección neonatal temprana y la muerte.

**Material y métodos:** aplicación de un árbol de decisiones con escenarios de desenlaces clínicos (prevenir la incidencia de infección neonatal temprana y muerte), en mujeres en las 35-37 semanas de gestación y tratamiento antibiótico intraparto comparado con no hacerlo, bajo la perspectiva del tercero pagador asumiendo un horizonte temporal de dos semanas. Para controlar la incertidumbre que se presentó en la mayoría de las variables, se realizó un análisis determinístico mediante un diagrama de tornado, por las características de la efectividad no se realizó análisis probabilístico. Así mismo se estimó el beneficio neto monetario que significa cuánto se ahorraría el sistema con la estrategia evaluada según la disposición a pagar o el umbral de costo efectividad.

**Resultados:** en el análisis realizado las opciones de tamizaje y tratamiento antibiótico intraparto fue la opción dominante al excluir tratamiento universal. En términos de costos, el tratamiento universal por paciente es la opción más económica, aproximadamente \$3.000, mientras que para el caso de tamizaje y tratamiento antibiótico se presenta un costo incremental de cerca de \$8.000. La estrategia de factores de riesgo se acerca a los \$10.000 y la opción de no hacer nada presentó un costo incremental de \$17.000. Las principales diferencias están dadas en términos de costos de hospitalización y medicamentos, ya que las diferencias en términos de efectividad, no parecen ser significativas, siendo las opciones más efectivas el tratamiento universal y el tamizaje con frotis rectovaginal.

**Conclusiones:** los diferentes escenarios planteados en el análisis económico demuestran que las opciones dominantes corresponden al tamizaje y al tratamiento antibiótico intraparto.

**Palabras clave:** sepsis, frotis, tratamiento antibiótico intraparto, costo-efectividad.

## 1. (1.1) Pregunta económica

La revisión de las preguntas fue desarrollada en formato PECOT-R (Pacientes, exposición, comparador, desenlaces, tiempo y recursos). La pregunta definida para evaluación económica, surge de la consideración como de alta prioridad y de respuesta clínica de alta validez y consistencia en las guías de práctica clínica, revisadas por el GDG en sepsis neonatal.

**Cuadro 1 Estructura de la pregunta económica en formato PECOT-R**

Pregunta	Pacientes	Exposición	Comparación	Resultados	Tiempo
¿Es costo efectivo la tamización para streptococo con frotis rectovaginal a las 35-37 semanas de gestación y tratamiento antibiótico intraparto comparado con no hacerlo para prevenir la incidencia de infección neonatal temprana y muerte?	Mujeres en las 35-37 semanas de gestación	Frotis rectovaginal y tratamiento antibiótico intraparto	No hacerlo	Prevenir la incidencia de infección neonatal temprana y muerte	2 semanas

En la fase de definición de la evaluación económica según el paso 17 de la Guía metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral, el grupo desarrollador de guías (GDG) priorizó cada pregunta clínica y definió el grado de importancia que cada una de ellas podría tener para la evaluación económica. La existencia de estudios previos para el país, las diferencias entre los costos de las alternativas, la incertidumbre en la relación costo efectividad, el grado de variabilidad en la práctica clínica y el impacto esperado del cambio en la práctica sobre los costos y el estado de salud, fueron algunos criterios en el proceso de definición y priorización al igual que la socialización con expertos temáticos.

Esta priorización inicial se realizó de forma paralela al desarrollo de las recomendaciones clínicas. Una vez se finalizó el proceso de búsqueda de evidencia, se evaluaron estos resultados con el ejercicio inicial de priorización de preguntas económica para determinar las preguntas con mejor información para el desarrollo de una evaluación económica. Los resultados de la primera priorización por parte del GDG se presentan en la Herramienta 20.

Del total de preguntas clínicas, el GDG consideró que cuatro aplicaban para evaluación económica; una se clasificó como pregunta de baja prioridad, una como de prioridad moderada y dos como de alta prioridad para evaluación, enfocadas hacia la prevención de la sepsis y la mortalidad.

**Cuadro 2 HERAMIENTA 20. Matriz para el GDG:  
Priorización de preguntas para evaluaciones económicas**

Recomendaciones	Calificación matriz de priorización			Observaciones
	A	M	B	
¿Cuál es la estrategia más costo-efectiva en sepsis del RN, iniciar tratamiento empírico de madres con corioamnionitis o ruptura prolongada de membranas vs la observación y tratamiento solo a RN que desarrollen sepsis clínica, para disminuir la mortalidad?		X		Aplica para evaluación económica pero presentó muchas variables, se sugirió redefinir
¿En RN con sepsis neonatal el uso de gammaglobulina hiperinmune disminuye la mortalidad asociada a sepsis?	X			Aplica para evaluación económica
¿La tamización con frotis rectovaginal a las 35-37 semanas de gestación con tratamiento antibiótico intraparto de las madres portadoras disminuye la incidencia de sepsis neonatal temprana y muerte comparado con no hacerlo?	X			Aplica para evaluación económica
¿En RN con sepsis neonatal temprana el uso de esquema antibiótico de 7 días comparado a 5 días disminuye la mortalidad?			X	No efectividad reportada

De acuerdo con la priorización inicial, el análisis en conjunto de las preguntas clínicas, con el posible impacto de las recomendaciones sobre el estado de salud de la población y al sistema desde una perspectiva económica, se acordaron una serie de preguntas para iniciar el desarrollo de las evaluaciones económicas.

Una vez obtenidas las recomendaciones preliminares, el GDG evaluó las preguntas sensibles a evaluación económica, de las cuales dos fueron clasificadas de alta prioridad para evaluación económica (Herramienta 23) y se eligió la opción de tamizaje y tratamiento antibiótico intraparto por su impacto en la salud pública del país de acuerdo con los desenlaces definidos.

**Cuadro 3 Heramienta 23. Matriz de decisión de realización de evaluación económica**

<b>Recomendación</b>	<b>¿Requiere EE?</b>	<b>Comentarios y explicación</b>
¿En RN con sepsis neonatal el uso de gammaglobulina hiperinmune disminuye la mortalidad asociada a sepsis?	2	Se excluyó según el criterio de priorización
¿La tamización con frotis rectovaginal a las 35-37 semanas de gestación con tratamiento antibiótico intraparto de las madres portadoras disminuye la incidencia de sepsis neonatal temprana y muerte comparado con no hacerlo?	3	Impacto en la salud pública y los costos para el país.

Nota: estas son las preguntas iniciales que posteriormente fueron refinadas.

1. No: ya existe publicada en la literatura, la opción más efectiva es la menos costosa.
2. No es posible: no hay información o ésta es de baja calidad.
3. Sí es posible.

## 2. (1.1) Objetivos

Se desarrolló una evaluación económica de Novo para analizar la costo-efectividad del frotis rectovaginal como estrategia de tamizaje para la detección oportuna del estreptococo b (EGB) y el tratamiento antibiótico intraparto cuando sea positivo en la 35-37 semanas de gestación, pues mientras no exista una vacuna con licencia EGB, esta estrategia combinada es fundamental para la prevención de la enfermedad por EGB, y que ha logrado una reducción sustancial en la carga de la enfermedad de inicio precoz por EGB entre los RN (1). Después de varias reuniones y socializaciones con el grupo de expertos de la Guía de Atención Integral (GAI) de sepsis, el grupo de economía y el grupo de desarrolladores de GAI de la PUJ se desarrollaron diferentes versiones del formato PECOT-R en las que se fueron depurando las preguntas económicas definidas para refinar las búsquedas sistemáticas y los insumos para el desarrollo de los modelos económicos.

En la socialización abierta que se realizó entre los días 30 de mayo y 1 de junio de 2011 se hizo énfasis principalmente a la pregunta de tamizaje por su impacto en la salud pública y el significado de evitar una sola muerte materna o infantil: ¿Es costo efectivo la tamización para streptococo con frotis rectovaginal a las 35-37 semanas de gestación y tratamiento antibiótico intraparto comparado con no hacerlo para prevenir la incidencia de infección neonatal temprana y muerte?

### 3. (1.1) Revisión de la evidencia económica

Una vez definida y socializada la pregunta susceptible de evaluación económica, se creó una estrategia de búsqueda sensible con términos MESH y que fue replicada en los principales portales como PubMed, Ovid, NHS-EED, CEA de la Universidad de Tuffs, CADTH, DARE, entre otros. Posterior al desarrollo de la búsqueda se hizo una lectura crítica de los estudios seleccionados con información relacionada con la pregunta de interés a responder (ver apéndice 1), y a su vez se desarrolló una breve reseña de los estudios de evaluaciones económicas identificados, presentando un resumen en la tabla 1.

#### 3.1. (1.1.1) Bases de datos utilizadas en la búsqueda.

Se realizó una búsqueda de la literatura en el portal de PUBMED en el que se crearon términos MESH para la búsqueda en la base de datos de MEDLINE sin límites; se replicó la búsqueda a través del metabuscador OVID y se consultaron las bases EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to February 2011. De igual forma se exploró en DARE, NHS\_ EED, y HTA, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH (anteriormente EX-CCOHTA); y CEA de la Universidad de Tufts.

Se obtuvo un total de 54 resultados para estas búsquedas, al cual se le aplicó un límite de los últimos 10 años y por lo tanto se redujo a 23 el número de artículos. De estos, se consideraron siete estudios para ser revisados en detalle, la relevancia de los estudios se basó en los títulos y abstract. Se incluyeron evaluaciones económicas completas sobre tamizaje o detección temprana y en total quedaron 5.

#### 3.2. (1.1.1) Estrategia de búsqueda

Se realizaron estrategias de búsqueda empleando términos MESH que fueron replicados en los portales mencionados anteriormente y combinados a partir de términos clínicos para: ("economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields]) AND (("population groups"[MeSH Terms] OR ("population"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "population groups"[All Fields] OR "group"[All Fields]) AND B[All Fields] AND ("streptococcus"[MeSH Terms] OR "streptococcus"[All Fields] OR "streptococcal"[All Fields])) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields]) también se usó el término group B streptococcal sepsis en el CRD de York (NHS).

## Apéndice 1 Análisis económicos identificados: Herramienta 19, plantilla de lectura crítica No 6. Evaluaciones económicas

GPC sobre: Guía para sepsis neonatal

Pregunta número:

1). ¿Es costo efectivo el tamizaje entre las semanas 35 y 37 de embarazo para la detección de colonización de Streptococo del grupo B para disminuir la sepsis neonatal?

Evaluado por:

Pregunta	Estudio		
	Turrentine MA, Ramirez MM, Mastrobastista JM. Cost-effectiveness of universal prophylaxis in pregnancy with prior Group B Streptococci Colonization Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology 2009;1-11	Kaambwa B, Bryan S, Gray J, Milner P, et al. Cost-effectiveness of rapid test and other existing strategies for screening and management of early-onset group B streptococcus during labour. BJOG 2010;117:1616-27	Benitz WE, Gould JB, Dr.uzin ML. Preventing early-onset group B Streptococcal Sepsis: Stratregya development using decision analysis. Pediatrics 1999;103(6):1-12.
<b>Sección 1. VALIDEZ INTERNA</b>			
1.1 ¿Se plantea en el estudio una pregunta clara y susceptible a ser respondida?	A	A	B
1.2 ¿Está clara la importancia económica de la cuestión?	A	A	A
1.3 ¿La elección del tipo de diseño está justificado?	A	A	A

1.4 ¿Se han incluido los costos relevantes desde el punto de vista del estudio y se han medido y valorado de forma apropiada?	A	A	C
1.5 ¿Se han incluido los resultados finales relevantes para responder a la pregunta de estudio y se han medido y valorado de forma apropiada?	A	A	A
1.6 ¿Es necesario prever los costos futuros y los resultados finales? ¿Se han previsto adecuadamente?	C	B	C
1.7 ¿Se han hecho explícitos los supuestos y se ha llevado a cabo un análisis de sensibilidad?	B	B	C
1.8 ¿Se ha presentado en forma explícita la regla de decisión utilizada y se han comparado los costos incrementales y los resultados finales?	B	A	B
1.9 ¿Los resultados proporcionan información relevante para los planificadores sanitarios?	A	A	B
<b>Sección 2. VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>			
2.1 ¿En este estudio una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica completa	Evaluación económica completa	Evaluación económica completa
2.2 ¿Cuál es su opinión sobre la calidad de la ejecución del estudio? Codifique la respuesta con ++,+ ó -	(+)	(++)	(+)
2.3 ¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes a los que va aplicada esta guía?	B	C	B
<b>Sección 3. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO (VER TABLAS DE EVIDENCIA)</b>			

### **Criterios de evaluación**

Indique en cada uno de los criterios de validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios. ¿En qué medida se cumple el criterio?

A: se cumple adecuadamente.

B: se cumple parcialmente

C: no se cumple adecuadamente

D: no se define

Estudio	Intervenciones	Población	Métodos	Resultados e Incertidumbre
Turrentine MA, Ramirez MM, Mastrobasttista JM 2009	Estrategias de tamizaje alternativos para la identificación de mujeres con historia de colonización por Streptococo previa. Las alternativas fueron tratamiento a todas o nuevo tamizado en este embarazo	Mujeres embarazadas con antecedentes de haber tenido colonización por Streptococo en el embarazo previo	<p>Análisis de costo-efectividad. El escenario fue la atención primaria.</p> <p>El estudio económico se llevó a cabo en Texas ) USA.</p> <p>Los autores informaron explícitamente que la perspectiva fue del pagador de los servicios de salud.</p> <p>Los costos en Dolares, fueron obtenidos de la literatura y ajustados de acuerdo a la inflación de USA en el 2008. Se reportó un análisis de sensibilidad muy escaso.</p>	<p>El uso de tratamiento universal en las mujeres con colonización previa es mas costo efectivo que realizar un nuevo tamizaje y luego dar tratamiento si es positivo</p> <p>El uso de antibióticos intraparto ahorra \$ 209.988 dolares (\$ 113.920 - \$ 32.258) por cada año de vida ajustado pro calidad (AVAC).</p> <p>El costo por cada caso de detección temprana de sepsis neonatal por Streptococo usando antibióticos intraparto fue de \$ 8.805 ( \$ 7.773 a \$ 19.105) por cada mujer tratada.</p>

Estudio	Intervenciones	Población	Métodos	Resultados e Incertidumbre
Kaambwa B, Bryan S, Gray J, Milner P, et al . 2010	<p>Estrategias de tamizaje alternativos para la identificación de mujeres embarazadas de streptococo, para determinar si las estrategias rápidas son mejores que las estrategias clásicas (cultivo) de la muestra de frotis rectal y vaginal.</p> <p>Estrategias posibles: Tratamiento a todas, No tamizaje y no tratamiento, Cultivo entre la semana 35 a 37 de gestación, Test rápido con PCR y estudio de comparación contra cultivo, test rápido por técnica de OIA comparado contra cultivo, tamizaje solo en pacientes con y o mas factores de riesgo, factores de riesgo y prueba rápida por PCR, no factores de riesgo y prueba rápida por PCR, factores de riesgo y prueba rápida con PCR y no factor de riesgo y prueba rápida con OIA.</p>	Mujeres embarazadas entre la semana 35 y 37 de gestación, en la que se realiza diferentes estrategias posibles de tamizaje.	<p>Análisis de costo-efectividad. El escenario fue la atención primaria.</p> <p>El estudio económico se llevó a cabo en UK.</p> <p>Los autores informaron explícitamente que la perspectiva fue del pagador de los servicios de salud.</p> <p>Los costos en Libras, fueron obtenidos de datos primarios y varios secundarios.</p> <p>Se reportó un análisis de sensibilidad asociado a los costos y no a las probabilidades.</p>	<p>Si se desea pasar de la estrategia de no hacer nada a realizar tratamiento universal a todas las mujeres para la detección temprana de infección por streptococo B es necesario invertir 32.000 libras cada caso evitado y 42.000 libras por cada muerte evitada.</p> <p>La estrategia más costo-efectiva fue el manejo universal, sin realizar prueba de tamizaje, pero la mayoría de las personas considerar esto inadecuado por el uso indiscriminado de los antibióticos.</p> <p>La estrategia actual basada en factores de riesgo no fue costo – efectiva comparada con la tamizaje a todas.</p>

Estudio	Intervenciones	Población	Métodos	Resultados e Incertidumbre
Benitz WE, Gould JB, Dr.uzin ML. 1999	Estrategias de prevención de infección temprana de Streptococo en niños. Se realizo un análisis de tasa de enfermedad basada en prevalencia de la enfermedad, los OR de los factores de riesgo y la profilaxis estimada.	Mujeres embarazadas en diferentes tiempos de la gestación, con cultivos positivos o negativos y con factores de riesgo presentes o ausentes. Se realizo un modelo matemático (análisis de decisiones) de estos elementos.	Teóricamente un Análisis de costo-efectividad. El escenario fue la atención primaria.  El estudio económico se llevó a cabo en USA.  Los autores no informaron explícitamente la perspectiva..  Los costos en dólares, fueron obtenidos de datos primarios y varios secundarios.  Se reportó un análisis de sensibilidad asociado a los diferentes escenarios de las probabilidades y no de los costos.	La estrategia basada en tamizaje con cultivo a las 36 semanas de gestación o el uso de un método rápido , combinado con profilaxis intra-parto en algunas madres y niños, requiere de un menor número de niños tratados y se previenen más casos (78.4% vs 80.1%) y con un menor costo..  Se realizo análisis a diferentes momentos del embarazo, con la presencia de diferentes factores de riesgo y no hubo cambios importantes.

## Continuación del Apéndice 1.

Pregunta	Estudio	
	Strickland DM, Yeomans ER, Hankins GD. Cost-effectiveness of intraártum screening and treatment the maternal group B streptococci colonization. Am J Obstetrics and Gynecology 1990;163:4-8.	Mohle-Boetani JC, Schuchat A, Plikaytis BD, Broome CV. Comparison of prevention strategies for neonatal group B streptococcal infection. A population based economic analysis. JAMA 1993; 270(12):1442-8.
<b>Sección 1. VALIDEZ INTERNA</b>		
1.1 ¿Se plantea en el estudio una pregunta clara y susceptible a ser respondida?	A	A
1.2 ¿Está clara la importancia económica de la cuestión?	A	A
1.3 ¿La elección del tipo de diseño está justificado?	A	A
1.4 ¿Se han incluido los costos relevantes desde el punto de vista del estudio y se han medido y valorado de forma apropiada?	A	B
1.5 ¿Se han incluido los resultados finales relevantes para responder a la pregunta de estudio y se han medido y valorado de forma apropiada?	A	A
1.6 ¿Es necesario prever los costos futuros y los resultados finales? ¿Se han previsto adecuadamente?	B	B

1.7 ¿Se han hecho explícitos los supuestos y se ha llevado a cabo un análisis de sensibilidad?	B	B
1.8 ¿Se ha presentado en forma explícita la regla de decisión utilizada y se han comparado los costos incrementales y los resultados finales?	B	B
1.9 ¿Los resultados proporcionan información relevante para los planificadores sanitarios?	B	A
<b>Sección 2. VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>		
2.1 ¿En este estudio una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica completa	Evaluación económica completa
2.2 ¿Cuál es su opinión sobre la calidad de la ejecución del estudio? Codifique la respuesta con ++,+ ó -	(+)	(+)
2.3 ¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes a los que va aplicada esta guía?	B	C
<b>Sección 3. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO (VER TABLAS DE EVIDENCIA)</b>		

### Criterios de evaluación

A: se cumple adecuadamente.

B: se cumple parcialmente

C: no se cumple adecuadamente

D: no se define

Estudio	Intervenciones	Población	Métodos	Resultados e Incertidumbre
			Teóricamente un Análisis de costo-efectividad. El escenario fue la atención primaria.	
Strickland DM, Yeomans ER, Hankins GD. 1990	Estrategias de detección de colonización de mujeres por Streptococo antes del parto con diferentes estrategias .	Mujeres embarazadas con tamizaje durante el parto y tratamiento de acuerdo al resultado. Se separaron en un grupo de alto y otro de bajo riesgo.	El estudio económico se llevó a cabo en USA.  Los autores informaron explícitamente la perspectiva del pagador.  Los costos en dólares, fueron obtenidos de datos primarios y varios secundarios.  Se reportó un análisis de sensibilidad basado en población de bajo y alto riesgo.	La estrategia basada en tamizaje durante el parto es costo-efectiva y ofrece ventajas para disminuir las muertes de los neonatos y las infecciones post-parto.

Estudio	Intervenciones	Población	Métodos	Resultados e Incertidumbre
Mohle-Boetani JC, Schuchat A, Plikaytis BD, Broome CV.1993	Estrategias de administración de antibióticos a las mujeres con colonización detectada y trabajo de parto complicado, el segundo grupo son mujeres in detección previa de streptococo pero con riesgo epidemiológico alto y trabajo de parto complicado y el tercer grupo son vacunación a las mujeres.	Mujeres embarazadas con tamizaje o sin el, pero la mayoría con trabajo de parto complicado.	Teóricamente un Análisis de costo-efectividad y costo-beneficio. El escenario fue la atención primaria. El estudio económico se llevó a cabo en USA. Los autores no informaron explícitamente la perspectiva, solo describen los datos como información poblacional y costos directos, se asume que es del pagador. Los costos en dólares, fueron obtenidos de datos primarios. No se reportó un análisis de sensibilidad, solo se realizo un análisis basado en la población de alto riesgo y la realización de tamizaje.	La profilaxis antibiótica en mujeres de alto riesgo luego de tamizaje previene 3.330 casos anuales en USA y se podría ahorrar 16 millones de dólares en costos directos. Si no se realiza tamizaje en las pacientes de alto riesgo se obtiene la misma cantidad de casos prevenidos y se ahorra 66 millones de dólares para USA. Si la vacuna fuera efectiva se lograría mejores beneficios.

### 3.3. (1.1.1) Resumen y discusión de la evidencia económica

En general, la tasa de mortalidad neonatal en Colombia es inaceptable; para el 2010, según la OMS y el Unicef, era de 12 muertes/1.000 NV, con tasas de cobertura de atención prenatal por lo menos una vez (97%) y por lo menos cuatro veces (89%) entre el 2006-2010 (2). La sepsis severa y muerte neonatal por SGB de transmisión vertical continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial. En el contexto colombiano hay pocos estudios que den cuenta de la dimensión del problema (3) (4), sin embargo en un centro hospitalario en Bogotá, la incidencia estimada de infección neonatal temprana se sitúa en 1,8 casos/1.000 NV y la incidencia de colonización materna en 4,3 casos/1.000 maternas (4).

Proyectando los factores de riesgo para colonización materna, enfermedad y muerte neonatal establecidos en la literatura (5), nuestra población podría clasificarse de alto riesgo por los embarazos en edades extremas de la vida, la raza hispana o negra, y la falta de control prenatal que hacen favorables condiciones como la prematuridad, la ruptura prematura de membranas y la sepsis neonatal. En los ámbitos en que se han instaurado programas de prevención es posible reducir sensiblemente la incidencia de esta infección (6) (7) llegando hasta 0,26 por mil (8)

La mayor literatura encontrada sobre costo efectividad de tamizaje para la identificación de mujeres por Streptococo del grupo B ha sido desarrollada en Estados Unidos (4 de los 5 estudios seleccionados) y en escenarios de atención primaria en salud. En general los resultados están a favor de tratamiento universal y tamizaje con frotis recto vaginal.

Dos estudios determinaron que el tratamiento universal es más costo efectivo (en EE.UU. y Reino Unido), desde la perspectiva del pagador, sin embargo, la mayoría de las personas, sobre todo los profesionales especializados en infectología, consideran el uso indiscriminado de los antibióticos como una práctica clínica inadecuada (9) (10).

Por su parte, determinar los factores de riesgo y tomar medidas al respecto es una opción costo efectiva mientras no exista una vacuna para este problema, la profilaxis antibiótica en mujeres de alto riesgo sin tamizaje previene lo mismo que con tamizaje (3.330 casos), lo que en otras palabras equivale a un ahorro importante de recursos (66 millones de dólares para ese caso) (11).

El tamizaje resultó favorable en dos estudios: el primero concluyó que la estrategia basada en tamizaje durante el parto es costo-efectiva y ofrece ventajas para disminuir las muertes de los neonatos y las infecciones post-parto (12), y el segundo: la estrategia basada en tamizaje con cultivo a las 36 semanas de gestación o el uso de un método rápido, combinado con profilaxis intra-parto en algunas madres y

niños, requiere de un menor número de niños tratados y se previenen más casos (78.4 vs 80.1%) y con un menor costo (13).

A la luz de contexto local, un estudio descriptivo de corte transversal realizado en la ciudad de Bogotá durante el período 2008 y 2009 (3), concluyó que el tamizaje debe realizarse a todas las mujeres gestantes en las semanas 35 a 37, mediante cultivos selectivos tomados de la vagina y región perianal, con el posterior tratamiento antibiótico profiláctico de las portadoras al ingreso en trabajo de parto. Por lo tanto, se evidencia la importancia de evaluar la costo efectividad de esta intervención para el caso colombiano.

## 4. (1.1) Metodología

### 4.1. (1.1.1) Tipo de evaluación económica

De acuerdo al tipo de intervenciones comparadas que suponen un corto período de tiempo (al identificar y dar tratamiento), se realizó un análisis costo efectividad, cuyos costos se basaron en las tarifas de prestación de servicios ISS 2001 +30%, y la efectividad se calculó con base en la evidencia de mayor calidad reportada en la literatura internacional.

### 4.2. (1.1.1) Población objeto de estudio

Se consideraron mujeres con gestaciones entre las semanas 35 y 37. Teniendo en cuenta que la infección temprana por SGB tiene una alta mortalidad en países como Estados Unidos, el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomienda que a todas las mujeres embarazadas se les realice un cultivo por frotis vaginal y rectal entre las 35 y 37 semanas de edad gestacional con el fin de identificar las mujeres portadoras a las cuales se les dan altas dosis de antibióticos intraparto, usualmente penicilina cristalina o ampicilina (14) (15).

### 4.3. (1.1.1) Comparadores

**a). Tratamiento universal:** esta estrategia corresponde a realizar manejo antibiótico a toda mujer que esté en trabajo de parto no importando su condición de factores de riesgo o de tamización, de acuerdo a las recomendaciones del grupo desarrollador de la GAI en especial los infectólogos, considera que esta

estrategia es inaceptable y se describirá en los análisis pero no se tendrá en cuenta para la toma de decisiones.

**b). Tamizaje con frotis recto vaginal y tratamiento intraparto:** en esta estrategia se realiza el tamizaje con el frotis rectovaginal a la semana 35 a 37 de gestación y si éste es positivo recibirá manejo con antibióticos antes y el pos-parto inmediato.

**c). Factores de riesgo:** para esta estrategia se considera que solo las personas con factores de riesgo como ya se han descrito requieren de manejo antibiótico.

**d). No hacer nada:** práctica actual.

En algunos sitios del mundo, incluyendo una parte importante de la actividad clínica en Colombia, las personas no realizan nada, es por esto que se consideró como una opción de estrategia para la situación clínica descripta.

#### 4.4. (1.1.1) Desenlaces

Se incluyeron desenlaces relacionados infecciones generadas por streptococo B. No se contemplaron secuelas derivadas, solamente una forma de prevenir sepsis y muerte neonatal, de acuerdo a cada una de las alternativas comparadas.

#### 4.5. (1.1.1) Perspectiva

Se consideró como perspectiva de análisis, siguiendo las recomendaciones de la guía de guías, la del tercero pagador que en Colombia es, en la mayoría de los casos, una Empresa Administradora de Planes de Beneficios (EAPB). La perspectiva del tercero pagador también puede extenderse a la atención de pacientes en los regímenes especiales de salud vigentes.

#### 4.6. (1.1.1) Horizonte de tiempo

De acuerdo con el alcance de la pregunta sólo se consideró 2 semanas, tiempo promedio en el que se presenta el parto, se detecta el estreptococo del grupo B, se da tratamiento.

#### 4.7. (1.1.1) Efectividad

La efectividad se consideró en unidades naturales de acuerdo a los desenlaces relevantes: sepsis neonatal, sobrevivir, y muerte. Se asumió 1 para sobrevivida (a la sepsis) y 0 para muerte.

#### 4.8. (1.1.1) Información sobre efectividad y seguridad

Con el apoyo del GDG, se obtuvo la información de efectividad, mediante una búsqueda sistemática de la literatura, donde incluyeron 9 ensayos, incluyendo un experimento clínico cuasi aleatorizado (16) y 8 estudios basados en cohortes históricas (estudios de antes y después) (17-24). En ninguno de estos estudios se consideró como opción el uso profiláctico de antibiótico a todas las madres durante el trabajo de parto (estrategia de tratamiento universal). Las opciones estudiadas fueron: ningún tipo de profilaxis antibiótica. (Estrategia utilizada antes de la primera recomendación del CDC en 1990); Profilaxis antibiótica en madres con factores de riesgo para infección neonatal por estreptococo del grupo B (Estrategia utilizada antes de 1997); y profilaxis antibiótica en madres con factores de riesgo o prueba de tamizaje positiva para estreptococo del grupo B (SBG) en las semanas 35 a 37 de gestación (estrategia recomendada en las guías del CDC en 1997). El estudio de Jeffery 13 evaluó la profilaxis antibiótica basada en el reporte de la prueba de tamizaje tomada en la semana 28 de gestación.

Los ensayos incluidos tuvieron variabilidad con respecto a la definición operativa de sepsis neonatal temprana, siendo en algunos estudios sepsis probada (documentada con cultivos positivos) o sepsis probable (diagnosticada por signos clínicos compatibles). También hubo variabilidad en el tiempo dentro del cual se consideraba el diagnóstico (48 o 72 horas) lo que puede explicar las diferencias en la incidencia entre las diversas poblaciones.

Así mismo se encontró variabilidad en el esquema antibiótico utilizado, que podía ser penicilina, ampicilina, una combinación de los mismos o incluso ocasionalmente otros esquemas antibióticos. En el análisis económico se consideraron ambos.

Independientemente de la definición utilizada o el esquema antibiótico propuesto se evidenciaron diferencias clínicamente significativas en las tasas de incidencia de sepsis neonatal temprana, disminuyendo en promedio entre 40 y 60%. Esto aplica al comparar la ausencia de esquema de profilaxis con la profilaxis antibiótica basada en factores de riesgo, así como al comparar el esquema de profilaxis antibiótica basada en factores de riesgo con el esquema basado en el resultado de la prueba de tamizaje entre las semanas 35 a 37.

Algunos de los estudios no encontraron que esta diferencia fuera significativa en términos estadísticos, lo cual puede ser explicado por el número de eventos relativamente pequeño documentado en cada estudio.

Un resultado similar se evidencia en las tasas de mortalidad en los diferentes estudios, comparando no-profilaxis antibiótica con cualquiera de las estrategias de profilaxis antibiótica (basadas en factores de

riesgo o según resultado de prueba de tamizaje), sin embargo no hay datos suficientes que permitan comparar estos dos esquemas entre sí.

Por último dos estudios (17) (23) evaluaron la incidencia de sepsis en neonatos pre-término, el estudio de Popuolo (17) sugiere una disminución de la misma al comparar no-profilaxis antibiótica con cualquiera de las estrategias de profilaxis antibiótica (basadas en factores de riesgo o según resultado de prueba de tamizaje), sin embargo no parece existir diferencias al comparar estos dos esquemas entre sí.

En general, se tomaron los datos de estudios de mayor calidad para poblar las probabilidades del modelo, aunque la mayoría de estudios incluidos fueron de calidad intermedia con control parcial del potencial de sesgos y ninguno de los estudios fue calificado como de alta calidad metodológica.

#### **4.9. (1.1.1) Uso de recursos y costos**

El análisis de costos de las intervenciones incluidas en esta evaluación económica implicó la identificación de los eventos generadores de costos según las alternativas a comparar. Para la estimación y valoración de estos recursos, se recurrió a revisiones de la literatura (especialmente GPC o protocolos de atención), consenso de expertos (grupos clínicos y asesores temáticos de la guía) y registros de facturas relacionadas con la entidad de interés (reporte de varias entidades).

De acuerdo con la perspectiva de la evaluación, se incluyeron los costos directos del tratamiento y los potenciales ahorros según el control de los desenlaces principales en función del tiempo. Se calcularon los costos asociados a esas alternativas desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS). La unidad de medida corresponde a pesos colombianos de 2010. Se definió una tasa de descuento anual del 3,0% tanto para los costos, como para los beneficios en salud, siguiendo las recomendaciones de la Guía metodológica del Ministerio de Salud y Protección Social. La identificación de los recursos incluidos en el análisis se presenta en las Tablas 1-3.

##### **a). Fuentes de consumo de recursos y costos**

El análisis de costos requiere de tres procesos definidos (25) como *a)* Identificar los recursos: ¿qué uso de los recursos es probable en un programa o tratamiento?, este punto se refiere a listar los recursos a costear; *b)* medir: ¿qué volumen de recursos podrían ser usados en un programa o tratamiento?; y *c)* valorar: ¿cuál es el valor de los recursos utilizados?

Para los dos primeros pasos se utilizaron como fuentes de información protocolos clínicos, GPC identificadas por el GDG, y revisión de facturación e historias clínicas de algunos hospitales en el país. Los resultados de este ejercicio fueron validados por los expertos temáticos y el GDG.

Para la valoración de los *recursos*, se emplearon bases de datos nacionales para procedimientos - manuales tarifarios usados por las instituciones prestadoras de servicios de salud en sus contrataciones-, de las cuales, la más usual para contratar es la que corresponde a tarifas del Instituto de Seguros Sociales (ISS) del año 2001, que ajustado a la fecha corresponde a un 30% adicional al valor definido.

Para determinar el valor unitario de los procedimientos y servicios identificados por el GDG, se analizaron las diferentes opciones de tarifas empleadas en la contratación por regiones del país, tanto para el sector público como privado, a partir de la información suministrada por una muestra de aseguradores del Sistema. Para el régimen contributivo se empleó la técnica grupos nominales<sup>1</sup>, mientras que para el subsidiado se contó con una base de datos de tarifas usadas por las Empresas Promotoras de Salud del Régimen Subsidiado asociadas durante el período 2009-2010, suministrada por Gestarsalud.

Las instituciones que participaron en la definición de las tarifas (Tabla 3), cuentan con una importante participación en el mercado (según número de afiliados distribuidos en el país). Para el régimen contributivo, estas EPS representan el 34,3% del total de afiliados al régimen contributivo en el país (23.861.469), mientras que para el subsidiado las ESS representan el 37,9% de afiliados de este régimen en el país (24.713.654).

---

<sup>1</sup> Reunión de expertos enmarcada en la modalidad de entrevistas grupales.

**Cuadro 4 Instituciones participantes en el análisis de tarifas, 2011**

<b>INSTITUCIONES CONSULTADAS</b>		<b>REPRESENTACIÓN NACIONAL*</b>	
<b>Régimen contributivo</b>	<b>Afiliados total</b>	<b>Participación en el total de RC</b>	
SURA EPS	1.613.692	19,69%	
SALUD TOTAL EPS	2.200.234	26,85%	
COMPENSAR EPS	849.029	10,36%	
COOMEVA EPS	3.531.308	43,09%	
<i>TOTAL EPS ENCUESTADAS</i>	8.194.263	100%	
<b>Régimen subsidiado</b>	<b>Afiliados total</b>	<b>Participación en el total de RS</b>	
ECOOPSOS	635.454	6,8%	
ASMET SALUD	1.429.181	15,2%	
MUTUAL SER	1.022.190	10,9%	
AMBUQ	735.613	7,8%	
OTRAS EMPRESAS SOLIDARIAS	5.550.223	59,2%	
<i>TOTAL ESS</i>	9372661	38%	
<i>TOTAL AFILIADOS RS</i>	24713654	100%	

Fuente: Datos a Junio de 2011 según Supersalud

Las instituciones prestadoras de servicios de salud y las aseguradoras usan diferentes manuales tarifarios, de los cuales sobresalen el SOAT: decreto 2423 de 1996, usado principalmente para el sector público (régimen subsidiado), en el cual se fijan y establecen tarifas en SMLDV; y el ISS -Acuerdo 256 de 2001-, manual del Seguro Social Intervenciones y procedimientos médico-quirúrgicos, más usado en el sector privado (régimen contributivo).

Se pudo concluir a partir del ejercicio propuesto, que el porcentaje de negociación (% que se adiciona a las tarifas definidas en los manuales tarifarios) es determinado por factores como prestigio institucional, poder de negociación (direccionamiento de población), niveles de complejidad en la atención, tipos de contratación (capitación, evento, caso, conjunto integral de atenciones, paquete o GRD), ubicación geográfica y estructura de mercado.

Una vez conocida la distribución de este porcentaje de contratación (para el régimen contributivo y subsidiado), se seleccionaron 30 procedimientos o recursos afines a todas las guías de la Alianza de las tres Universidades que hacen parte del consorcio (UN, PUJ, UdeA), con el propósito de equiparar los

valores del manual SOAT 2010 (pleno, -5, -10, -15 y -30%) en valores del manual ISS 2001, y poder conocer el porcentaje adicional que se usaría para el análisis en las evaluaciones económicas de las guías.

Haber convertido los valores de SOAT en ISS 2001+/- un porcentaje permitió encontrar la similitud de las tarifas entre el régimen contributivo y el subsidiado (para el año 2010), es decir, la variación de los porcentajes en la negociación del SOAT, equivalen al ISS 2001+30%, donde su porcentaje mínimo fue 25 y el máximo 48%.

Las bases de datos empleadas para los medicamentos corresponden a los reportes del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO) y específicamente del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) del Ministerio de la Protección Social. Estos reportes de SISMED se efectúan trimestralmente, consolidando datos que permiten el análisis y monitoreo del comportamiento de los precios en Colombia, a través de información suministrada por los laboratorios, mayoristas, las EPS e IPS sobre sus operaciones de compra y venta de medicamentos.

Estas bases contienen el nombre del medicamento, su presentación, si es de fabricación nacional o no, el código Anatómico, Terapéutico y químico (ATC), OMS principio activo, si el medicamento es POS o no, el Código único de Medicamento (CUM), y el sistema de codificación desarrollado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), para facilitar el manejo de la información y la toma de decisiones. Así mismo, el reporte SISMED incluye el periodo durante el cual se reportaron los precios, el precio mínimo y el precio máximo al cual se vendió el medicamento durante un periodo dado, el número de unidades de presentación comercial vendidas durante el periodo considerado. De acuerdo a la perspectiva desde la cual se realiza el análisis, que para este caso corresponde al sistema de salud, no tiene importancia si el medicamento es genérico o de marca, pues el precio que se paga corresponde a un promedio ponderado de estos.

#### ***b). Fuentes de consumo de recursos y costos***

Para la identificación de los recursos relacionados con sepsis, se describió el manejo estándar a partir del registro de atenciones en un hospital de Bogotá<sup>2</sup>, según los registros del código CIE-10 P3 (sepsis bacteriana del RN) y 36.0 (sepsis del RN debida a estreptococo del grupo B). Una vez conocida la estructura de recursos relacionada con los diagnósticos en un periodo de tres años (2009-2011), se construyó una referencia de caso teórico con valores medios incluyendo los siguientes componentes: procedimientos, banco de sangre, estancia, honorarios médicos, laboratorios clínico-básicos y

---

<sup>2</sup> Hospital Universitario San Ignacio.

especiales, oxígenos y gases, radiología, procedimientos quirúrgicos y medicamentos; así mismo con en el apoyo de protocolos disponibles en la literatura especialmente para los esquemas de dosis de medicamentos (benzodiacepinas). La distribución de recursos por procedimientos y medicamentos posteriormente se validó con el grupo de expertos temáticos y el GDG, los cuales corroboraron valores como días de estancia, cantidad de ayudas diagnósticas, y medicamentos.

#### **4.10. (1.1.1) Incertidumbre en costos**

Se presentan algunas limitaciones propias de los análisis de costos, dado que se plantea desde el punto de vista del tercero pagador, sólo se tuvieron en cuenta aquellos costos directos derivados de la prestación del servicio y no se incluyeron los costos indirectos ni los intangibles. Sin embargo, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico de costos, mediante una simulación de Monte Carlo con 1.000 pacientes. Este método asigna rangos y distribuciones a las variables que presentan incertidumbre, y mediante modelación, asigna de forma aleatoria valores probables a las variables, con el fin de determinar el grado de confianza que puede ser atribuido a cada opción, mediante técnicas de decisión analítica. Se consideró una tarifa mínima del ISS 2001+25% y una tarifa máxima del ISS 2001+48%.

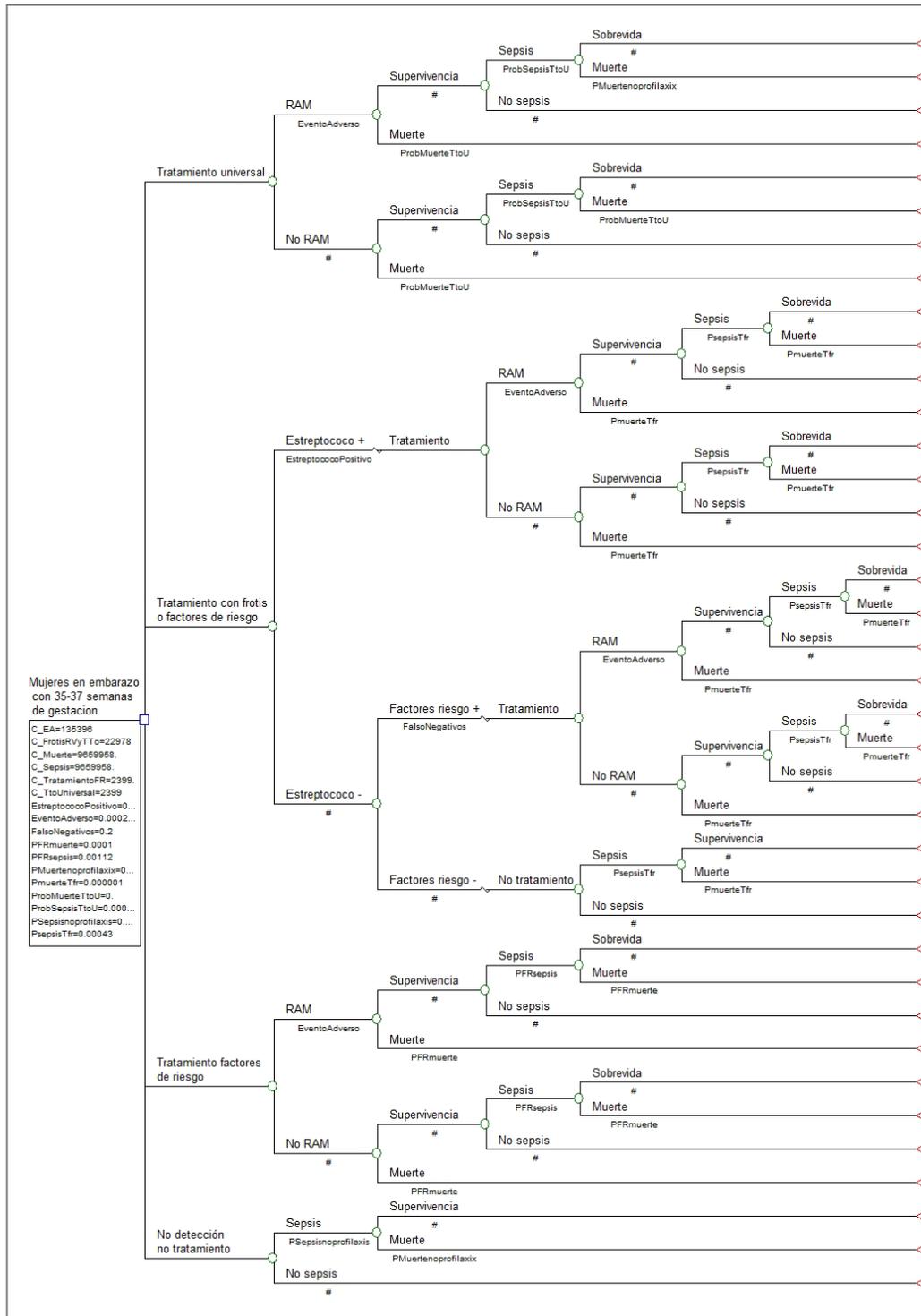
#### **4.11. (1.1.1) Tasa de descuento**

La tasa de descuento se usa cuando el horizonte temporal supera el año, en este caso no aplica.

#### **4.12. (1.1.1) Modelamiento**

A continuación se presentan los árboles de decisión usados para el análisis del tamizaje comparado con las cuatro estrategias descritas anteriormente.

Figura 1 Modelo Árbol de decisión para tamizaje de estreptococo b y profilaxis antibiótica



**a). Consideraciones generales y supuestos del modelo:** la efectividad de tratamiento universal no se reporta en ensayos clínicos, sin embargo en el modelo se asumió una efectividad mayor que el resto de estrategia, en tanto ha sido considerada como la mejor opción (el uso profiláctico de antibiótico a todas las madres durante el trabajo de parto) en análisis económicos.

Aunque la sensibilidad de la prueba de tamizaje no sea del 100%, un supuesto del modelo es que a la estrategia de tamizaje se le atribuye sensibilidad total, porque está acompañada de la opción de detección de casos por factores de riesgo. Adicionalmente, la utilidad reportada para los sobrevivientes a sepsis se tomó como 1, omitiendo posibles secuelas de la sepsis tratada y no tratada. Por otra parte, se asumió un costo para la muerte igual al tratamiento de sepsis, teniendo en cuenta que la perspectiva de análisis es la del tercero pagador. El riesgo de presentar Reacción Adversa al Medicamento (RAM) se asumió igual en las estrategias que implicaran tratamiento.

**b). Variabilidad:** el análisis se basó en las mujeres con factores de riesgo y sin factores de riesgo, aunque en puede haber mayor riesgo en edades extremas, el modelo no considero subgrupos por grupos etarios, así mismo con la edad gestacional, sólo se consideraron eventos en la semana 35-37, tiempo en el que se recomienda hacer tamizaje y tratamiento, tal como lo indica el CDC de Estados Unidos.

**c). Incertidumbre:** la mayor incertidumbre se presenta en la variabilidad de costos, el modelo incluyó un análisis determinístico con un diagrama de tornado para observar las variables más sensibles a los resultados de costo efectividad.

## 5. (1.1) Resultados

La estrategia de tratamiento universal fue dominante en todos los casos, sin embargo, por generar controversia entre los expertos temáticos y no estar basada estrictamente en datos reportados en la literatura (no existen meta-análisis, u otro tipo de información reportada, razón por la cual se basó en supuestos de la práctica clínica), se procedió a realizar el análisis excluyéndola. Se consolidaron los costos basales y su respectivo rango de sensibilidad (mínimos y máximos), así como las probabilidades representadas en la efectividad de cada alternativa con sus desenlaces. A su vez, se presenta un análisis incremental de costo efectividad. A continuación se presentan los resultados del caso base con su respectivo análisis de sensibilidad.

### 5.1. (1.1.1) Costos

Como se mencionó, se analizaron los costos asociados a cada alternativa: tratamiento universal, tamizaje con frotis recto vaginal y tratamiento antibiótico intraparto, factores de riesgo y no hacer nada.

En la tabla 1 puede observarse como el costo del tratamiento universal y factores de riesgo es muy bajo, incluso usando ampicilina (\$ 1,357). Por su parte la detección del estreptococo b está alrededor de los \$ 20,000, mientras que el manejo de la sepsis por día está en más o menos \$ 808,041. Los costos más representativos dentro del manejo de la sepsis (teniendo en cuenta la perspectiva de análisis) están representados principalmente en estancia hospitalaria y medicamentos (tablas 2 y 3).

**Tabla 1 Costos asociados a la detección del estreptococo B y tratamiento de la sepsis neonatal**

<b>Costos</b>	<b>Promedio</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Tratamiento universal (Ampicilina)	\$ 1,357.00	\$ 1,163.00	\$ 1,999.00
Frotis recto vaginal y tratamiento intraparto*	\$ 21,936.00	\$ 20,950.50	\$ 25,427.40
Tratamiento factores de riesgo	\$ 1,357.00	\$ 1,163.00	\$ 1,999.00
Evento adverso**	\$ 137,250.96	\$ 130,256.25	\$ 172,737.00
Muerte	\$ 9,696,497.60	\$ 7,584,612.81	\$ 13,582,960.03
Sepsis (12 días)	\$ 9,696,497.60	\$ 7,584,612.81	\$ 13,582,960.03

\* Incluye: Streptococcus Beta Hemolitico Grupo A [Prueba Rapida O Directa]+, y tratamiento con ampicilina.

\*\* Incluye: un día de estancia hospitalaria en unidad de cuidado básico, y dosis de hidrocortisona.

**Tabla 2 Recursos costeados incluidos en el manejo de la sepsis neonatal**

<b>Procedimientos</b>	<b>Tarifa ISS2001</b>	<b>Costo total ISS + 30%</b>	<b>Costo total Mínimo ISS + 25%</b>	<b>Costo total Máximo ISS + 48%</b>
Banco de sangre	\$ 555,630.00	\$ 943,098.00	\$ 801,633.30	\$1,112,855.64
Estancia	\$ 884,295.00	\$5,566,294.50	\$4,731,350.33	\$6,568,227.51
Honorarios médicos	\$ 99,965.00	\$ 229,625.68	\$ 195,181.83	\$ 270,958.30
Laboratorio clínico-básicos	\$ 216,675.00	\$ 626,098.45	\$ 532,183.69	\$ 738,796.18
Laboratorio clínico-especiales	\$ 78,800.00	\$ 218,387.00	\$ 185,628.95	\$ 257,696.66
Radiología	\$ 45,030.00	\$ 363,623.00	\$ 309,079.55	\$ 429,075.14
Procedimiento qx	\$ 50,800.00	\$ 66,040.00	\$ 56,134.00	\$ 77,927.20
<b>TOTAL</b>		<b>\$ 8,013,166.63</b>	<b>\$6,811,191.64</b>	<b>\$9,455,536.63</b>

Nota: promedio de días de estancia 12, los costos totales incluyen las cantidades validadas por expertos.

**Tabla 3 Medicamentos incluidos en el manejo de la sepsis neonatal**

<b>Medicamentos</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Precio promedio</b>	<b>Precio Mínimo</b>	<b>Precio Máximo</b>	<b>Precio total promedio</b>	<b>Precio mínimo promedio</b>	<b>Precio máximo promedio</b>
Amikacina							
Sulfato Sol Iny 100 mg / 2 Ml	3	\$ 8,256.00	\$ 5,152.00	\$ 13,229.00	\$ 26,419.20	\$ 16,486.40	\$ 42,332.80
Amikacina							
Sulfato Sol Iny 500 mg / 2 Ml	12	\$ 832.00	\$ 832.00	\$ 832.00	\$ 10,284.94	\$ 10,284.94	\$ 10,284.94
Ampicilina Sodica Cap 500 mg	3	\$ 910.00	\$ 910.00	\$ 910.00	\$ 2,275.00	\$ 2,275.00	\$ 2,275.00
Ampicilina Sodica Pol Rec 1 G Base	1	\$ 1,357.00	\$ 1,163.00	\$ 1,999.00	\$ 1,357.00	\$ 1,163.00	\$ 1,999.00
Ampicilina Sodica Pol Rec 500 mg	5	\$ 2,399.00	\$ 2,400.00	\$ 2,400.00	\$ 10,795.50	\$ 10,800.00	\$ 10,800.00
Dobutamina Sol Iny 250 mg / 20 Ml	5	\$ 5,735.00	\$ 5,300.00	\$ 6,700.00	\$ 28,675.00	\$ 26,500.00	\$ 33,500.00
Dopamina Clorhi Dra.to Sol Iny 200 mg	5	\$ 3,373.00	\$ 994.00	\$ 8,890.00	\$ 16,865.00	\$ 4,970.00	\$ 44,450.00

DU Vancomicina							
Sol Iny 51-200 mg ( )	33	\$ 35,682.00	\$ 12,000.00	\$ 101,700.00	\$ 1,159,665.00	\$ 390,000.00	\$ 3,305,250.00
DU							
VANCOMICINA SOL INY HASTA 50MG	3	\$ 24,750.00	\$ 24,750.00	\$ 24,750.00	\$ 74,250.00	\$ 74,250.00	\$ 74,250.00
Fitomenadiona							
Vitamina K1 Sol Iny 0.2 - 1 % - roche	3	\$ 1,250.00	\$ 715.00	\$ 51,400.00	\$ 3,541.67	\$ 2,025.83	\$ 145,633.33
Fólico Acido TAB 1 mg Acido Fólico	2	\$ 8,287.00	\$ 1,752.00	\$ 11,000.00	\$ 13,811.67	\$ 2,920.00	\$ 18,333.33
Heparina Sodica Sol Iny 5000 U.i. 1	32	\$ 10,271.00	\$ 7,100.00	\$ 13,400.00	\$ 328,672.00	\$ 227,200.00	\$ 428,800.00
Morfina Sol Iny 10 mg / Ml	4	\$ 1,549.00	\$ 1,054.00	\$ 2,200.00	\$ 6,196.00	\$ 4,216.00	\$ 8,800.00
Sodio Bicarbonato Sol Iny 10 Meq / 10 Ml	1	\$ 523.00	\$ 330.00	\$ 715.00	\$ 523.00	\$ 330.00	\$ 715.00
TOTAL					\$ 1,683,330.97	\$ 773,421.17	\$ 4,127,423.40

Según los resultados en costos, dar tratamiento universal por paciente cuesta \$ 3,421.39, mientras que hacer tamizaje y dar tratamiento antibiótico intraparto tiene un costo incremental de \$ 7,790.44, la estrategia de sólo factores de riesgo \$ 9,793.47 y no hacer nada resultó ser la opción más costosa \$ 17,534.93.

## 5.2. (1.1.1) Efectividad

La efectividad de cada estrategia comparada, puede verse a continuación:

**Tabla 4 Probabilidades relacionadas con la detección del estreptococo b y el tratamiento de la sepsis neonatal**

Probabilidades sepsis		Valor	Mínimo	Máximo	Fuente
Tratamiento Universal	Sepsis	0.00021	0.0002	0.00022	Consenso expertos
	Muerte	0	0	0.00000001	Consenso expertos
	Evento Adverso	0.000205	0.00001	0.0004	Turrentine MA, 2009
Tratamiento con frotis recto vaginal y/o Factores de riesgo (tamizaje)	Sepsis	0.00043	0.00042	0.00044	Popuolo 2010
	Muerte	0.000001	0	0.0000001	Vergani 2002
	Evento Adverso	0.000205	0.00001	0.0004	Turrentine MA, 2009
	Prevalencia estreptococo B	0.15	0.1	0.3	Rojas, 2010
Tratamiento basado sólo en Factores de Riesgo	Falsos positivos	0.2	0.1	0.3	Consenso expertos
	Sepsis	0.00112	0.00111	0.00113	Popuolo 2010
	Muerte	0.0001	0	0.0002	Vergani 2002
No tratamiento no detección	Evento Adverso	0.000205	0.00001	0.0004	Turrentine MA, 2009
	Sepsis	0.00216	0.00215	0.00217	Popuolo 2010
	Muerte	0.00052	0.00051	0.00053	Vergani 2002

La diferencia de efectividad en términos marginales es mínima, las más efectivas resultaron ser la de tratamiento universal y la estrategia de tamizaje con frotis recto vaginal.

### 5.3. (1.1.1) Relación Costo-Efectividad

De acuerdo a las características en costos y efectividad, la estrategia dominante es el tratamiento universal (tabla 4), sin embargo, por toda la controversia que puede generar este resultado en el ámbito clínico, se realizó un segundo análisis de caso base excluyendo esta estrategia.

**Tabla 5 Análisis de costo-efectividad- cuatro estrategias**

Estrategia	Costo total por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón promedio de C/E	Razón de C/E incremental
Tratamiento universal	\$ 3,421.39		1.0000000		\$ 3,421.39	
Tratamiento con frotis o facto...	\$ 11,211.83	\$ 7,790.44	1.0000000	0.0000000	\$ 11,211.84	Dominada
Tratamiento factores de riesgo	\$ 13,214.86	\$ 9,793.47	0.9999000	-0.0001000	\$ 13,216.19	Dominada
No detección no tratamiento	\$ 20,956.32	\$ 17,534.93	0.9999990	-0.0000010	\$ 20,956.35	Dominada

Al excluir tratamiento universal del modelo, puede apreciarse como el hacer tamizaje y dar tratamiento antibiótico intraparto domina el resto (tabla 5).

**Tabla 6 Análisis de costo-efectividad- tres estrategias (sin tratamiento universal)**

Estrategia	Costo total por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón promedio de C/E	Razón de C/E incremental
Tratamiento con frotis o facto...	\$ 11,211.83		1.0000000		\$ 11,211.84	
Tratamiento factores de riesgo	\$ 13,214.86	\$ 2,003.03	0.9999000	-0.0001000	\$ 13,216.19	Dominada
No detección no tratamiento	\$ 20,956.32	\$ 9,744.49	0.9999990	-0.0000010	\$ 20,956.35	Dominada

Como se puede observar en la tabla anterior, la efectividad incremental es muy marginal, y lo más importante es el costo incremental, lo cual a su vez juegan un papel muy importante para tomar la decisión de costo efectividad. Sin embargo, por tratarse de eventos en RN y maternas, una sola muerte evitada es muy relevante para el sistema. Si se toma la decisión de no realizar detección el costo se

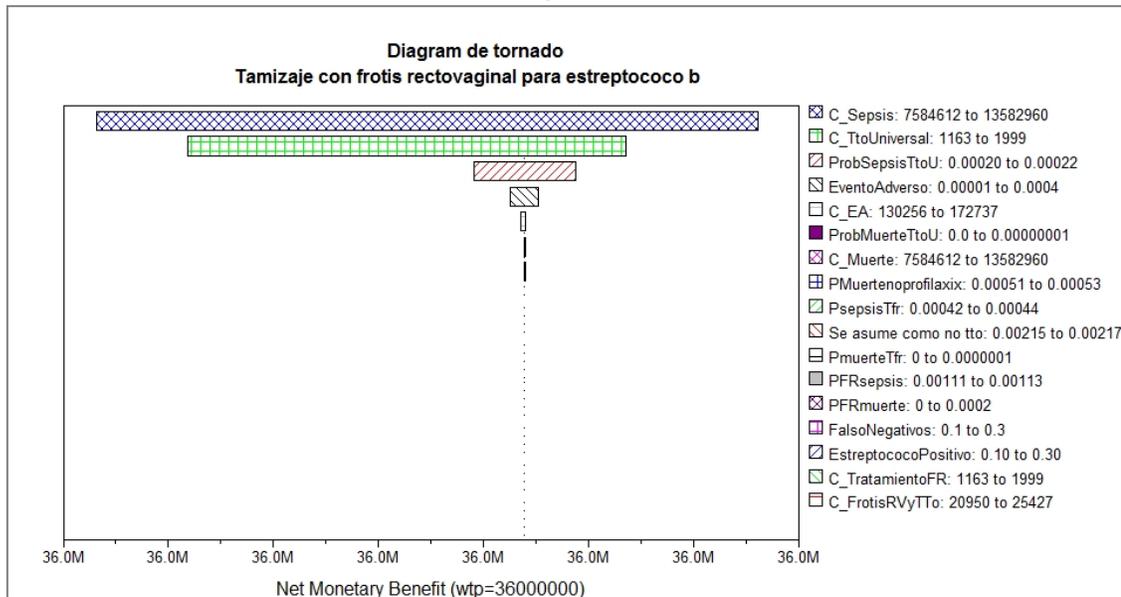
aumentaría en 9.744 pesos y si la decisión está basada en tratamiento según factores de riesgo solamente el costo se incrementa en 2.033 pesos.

#### 5.4. (1.1.1) Resultados del análisis de sensibilidad

Con el fin de controlar en ambos escenarios el impacto de la incertidumbre sobre varios parámetros del modelo y algunos de los supuestos, se le realizaron análisis de sensibilidad de tipo determinístico, mediante un diagrama de tornado se pudo establecer las variables más sensibles a la costo efectividad (univariado y bivariado).

Las variables de mayor sensibilidad son los costos, tal y como se evidenció en el análisis de costo-efectividad. Esto para el caso colombiano en el que se cuenta con una disponibilidad a pagar de 36 millones de pesos. Estos análisis muestran la robustez del modelo, para las situaciones evaluadas, la opción dominante sigue siendo el tamizaje y el tratamiento antibiótico.

**Figura 2 Análisis determinístico del tamizaje con frotis recto vaginal y tratamiento antibiótico intraparto**



## 6. (1.1) Discusión

### 6.1. (1.1.1) Resumen de resultados

Este análisis presentó la evaluación económica en salud aplicada a la relación de costo-efectividad del tamizaje con frotis rectovaginal para detectar estreptococo a las 35-37 semanas de gestación y tratamiento antibiótico intraparto. La metodología empleada incluyó la definición de la pregunta económica de alta relevancia definida por los expertos clínicos del GDG y su refinamiento hasta concretar sus principales aspectos en el formato PECOT-R, seguido de la revisión sistemática de la literatura publicada sobre evaluaciones económicas que consideraran los medicamentos seleccionados por el GDG, hasta llegar a el diseño de un análisis económico basado en un modelo de árbol de decisiones, el cual incluye el tratamiento universal, la tamización con frotis rectovaginal entre las semanas 35 a 37 y tratamiento intraparto, factores de riesgo y la opción de no hacer nada, los desenlaces corresponden a la prevención de la incidencia de infección neonatal temprana y muerte. La evaluación económica se aplicó a mujeres en las 35-37 semanas de gestación. La medida de efectividad considerada casos evitados de sepsis y muerte por las estrategias de tamizaje, mostro que al excluir el tratamiento universal, por su controversia en la práctica clínica, la opción de tamizaje y de tratamiento antibiótico intraparto resulta ser la opción dominante Como se comento previamente en la literatura la estrategia basada en tamizaje durante el parto fue costo-efectiva y ofrece ventajas para disminuir las muertes de los neonatos y las infecciones post-parto (12), y en otro estudio esta estrategia basada en tamizaje con cultivo a las 36 semanas de gestación o el uso de un método rápido, combinado con profilaxis intra-parto en algunas madres y niños, requiere de un menor número de niños tratados y se previenen más casos (78.4 vs 80.1%) y con un menor costo (13).

En las publicaciones más antiguas sobre el tema, se demostró que el determinar los factores de riesgo y tomar medias al respecto es una opción costo efectiva mientras no exista una vacuna para este problema, la profilaxis antibiótica en mujeres de alto riesgo sin tamizaje previene lo mismo que con tamizaje (3.330 casos), lo que en otras palabras equivale a un ahorro importante de recursos (66 millones de dólares para ese caso) (11).

### 6.2. (1.1.1) Limitaciones del estudio

Aunque las alternativas incluidas en el estudio mostraron la robustez de los resultados en los diferentes escenarios considerados, se presentan limitaciones importantes: primero, el análisis considera la perspectiva del tercero pagador, de manera que se consideran costos directos para el sistema de salud, sin tomar en cuenta los costos directos del paciente (ej. costos de transporte, medicamentos que no

estén considerados en el POS); costos directos del empleador (ej. pérdida de la productividad laboral) y los costos sociales. Segundo, no existe información en la literatura que permita incluir con robustez la alternativa de tratamiento universal (manejo con antibiótico a mujeres en trabajo de parto). Tercero, el análisis de costo-utilidad se basa en las utilidades tomadas de la literatura, que han sido levantadas en otros países con características culturales y de servicios muy diferentes a las colombianas, dado que para Colombia esta información no existe y para su estimación se requiere de estudios bien conducidos en una muestra importante de pacientes.

### **6.3. (1.1.1) Futuras investigaciones**

Es importante que se considere la necesidad de hacer estudios clínicos, que permitan contar con información relevante sobre la población colombiana sobre la efectividad del tratamiento universal, de manera que se pueda realizar un estudio de costo efectividad que permita incluir con datos certeros la opción más económica, de acuerdo a los resultados del presente análisis.

## **7. (1.1) Conclusiones**

Si se considera la opción de tratamiento universal, ésta domina a las demás por su bajo costo. Al excluir el tratamiento universal, por su controversia en la práctica clínica, la opción de tamizaje y de tratamiento antibiótico intraparto resulta ser la opción dominante, teniendo en cuenta una diferencia en costo generada principalmente por la hospitalización y los medicamentos utilizados. No se encontraron diferencias significativas en términos de efectividad.

## Referencias

- (1) Illuzzi J, Bracken M. Duration of intrapartum prophylaxis for neonatal Group B streptococcal disease: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*. 2006; 108(5):1254-1265.
- (2) Estadísticas Unicef para Colombia. 2010. Disponible en:  
[http://www.unicef.org/spanish/infobycountry/colombia\\_statistics.html](http://www.unicef.org/spanish/infobycountry/colombia_statistics.html)
- (3) Rojas Arias JL, Pérez MP, Otálora EP. Prevalencia del Streptococcus B en el tracto genital inferior en embarazadas entre 35 y 37 semanas. *Hospital de San José. Repert Med Cir* 2010;19:141-6.
- (4) Barajas Viracachá NC, Báez M. Enfermedad neonatal temprana por Streptococcus agalactiae en una unidad de recién nacidos, factores de riesgo materno-fetales asociados a severidad y mortalidad. *Revista Ciencias de la Salud* 2011; 9(3): 251-258.
- (5) Schuchat A, Zywicki S. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics* 2000;105:21-6.
- (6) López Sastre, L.B., Sánchez Luna, M., Fernández Colomer, B., Coto Cotallo G.D., And “Grupo de Hospitales Castrillo”. Impact of antimicrobial prophylaxis in the epidemiology of vertical transmission sepsis. GBS Neonatal Disease Symposium, Granada 2002.
- (7) Scharg, S. Gorwitz, R., Fultz-Butts, K. Schuchat, A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised Guidelines from CDC. *MMWR* 2002; 51 (RR11): 1-22
- (8) An Dr.eu, A. Sanfeliu, I., Viñas, L. y cols. Declive de la incidencia de la sepsis perinatal por estreptococo del grupo B. Barcelona 1994-2001. Relación con las políticas profilácticas. *Enf Invec Micriobiol Clin* 2003; 21: 174-179.
- (9) Turrentine MA, Ramirez MM, Mastrobastista JM. Cost-effectiveness of universal prophylaxis in pregnancy with prior Group B Streptococci Colonization *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 2009;1-11
- (10) Kaambwa B, Bryan S, Gray J, Milner P, et al. Cost-effectiveness of rapid test and other existing strategies for screening and management of early-onset group B streptococcus during labour. *BJOG* 2010;117:1616-27
- (11) Mohle-Boetani JC, Schuchat A, Plikaytis BD, Broome CV. Comparison of prevention strategies for neonatal group B streptococcal infection. A population based economic analysis. *JAMA* 1993; 270(12):1442-8.
- (12) Strickland DM, Yeomans ER, Hankins GD. Cost-effectiveness of intraártum screening and treatment the maternal group B streptococci colonization. *Am J Obstetrics and Gynecology* 1990;163:4-8.
- (13) Benitz WE, Gould JB, Dr.uzin ML. Preventing early-onset group B Streptococcal Sepsis: Stratregya development using decision analysis. *Pediatrics* 1999;103(6):1-12.

- (14) CDC. Trends in Perinatal Group B Streptococcal Disease. United States, 2000- 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 Feb 13;58(5):109-12. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5805a2.htm>
- (15) Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP et al. Colonization with group B streptococci on pregnancy an adverse outcomes. Am J Obstetric Gynecol. 1996; 174:1354-1360.
- (16) Yücesoy G, Calışkan E, Karadenizli A, Corakçı A, Yücesoy I, Hüseyinoğlu N, Babaoğlu K. Maternal colonisation with group B streptococcus and effectiveness of a culture-based protocol to prevent early-onset neonatal sepsis. Int J Clin Pract. 2004 Aug;58(8):735-9.
- (17) Puopolo KM, Eichenwald EC. No change in the incidence of ampicillin-resistant, neonatal, early-onset sepsis over 18 years .Pediatrics. 2010 May;125(5):e1031-8.
- (18) Trijbels-Smeulders M, de Jonge GA, Pasker-de Jong PC, Gerards LJ, A Dr.iaanse AH, van Lingen RA, Kollée LA. Epidemiology of neonatal group B streptococcal disease in the Netherlands before and after introduction of guidelines for prevention. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007 Jul;92(4):F271-6.
- (19) Renner RM, Renner A, Schmid S, Hoesli I, Nars P, Holzgreve W, Surbek DV. Efficacy of a strategy to prevent neonatal early-onset group B streptococcal (GBS) sepsis.J Perinat Med. 2006;34(1):32-8.
- (20) Sutkin G, Krohn MA, Heine RP, Sweet RL. Antibiotic prophylaxis and non-group B streptococcal neonatal sepsis. Obstet Gynecol. 2005 Mar;105(3):581-6.
- (21) Lukacs SL, Schoendorf KC, Schuchat A. Trends in sepsis-related neonatal mortality in the United States, 1985-1998. Pediatr Infect Dis J. 2004 Jul;23(7):599-603.
- (22) Edwards RK, Jamie WE, Sterner D, Gentry S, Counts K, Duff P. Intrapartum antibiotic prophylaxis and early-onset neonatal sepsis patterns. Infect Dis Obstet Gynecol. 2003;11(4):221-6.
- (23) Vergani P, Patanè L, Colombo C, Borroni C, Giltri G, Ghidini A. Impact of different prevention strategies on neonatal group B streptococcal disease. Am J Perinatol. 2002 Aug;19(6):341-8
- (24) Jeffery HE, Moses Lahra M. Eight-year outcome of universal screening and intrapartum antibiotics for maternal group B streptococcal carriers. Pediatrics. 1998 Jan;101(1):E2.
- (25) Michael F. Drummond, Mark J. Sculpher, George W. Torrance, Bernie J. O'Brien, Greg L. Stoddart. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Third Edition. Oxford University Press. 2005.

# Sección 3.

## Guía de Implementación

## 1. Introducción

Este documento contiene las recomendaciones generales para el proceso de implementación de la guía de Atención Integral del Recién Nacido con Asfixia (GAI\_AIRNA). Dichas recomendaciones son globales y deben articularse con el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia (SGSSS).

Tal como lo describe Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano<sup>3</sup>, en nuestro país las GAI “incluyen Guías de Práctica Clínica, estudios económicos y del impacto en el presupuesto UPC que se propone para el ajuste del plan de beneficios POS en el SGSSS colombiano”. Las GPC basadas en evidencia, contenidas en las GAI, “son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada y a seleccionar las opciones diagnósticas y terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica”<sup>4</sup>

Una Guía de Atención Integral (GAI) corresponde en sí misma a una tecnología, y por lo tanto su implementación debe contemplar el desarrollo de metodologías y técnicas propias de incorporación en un servicio de salud, en una comunidad, o en una organización. A nivel mundial se reconoce que el disponer de un documento de GPC basada en las mejores evidencias disponibles, aún siendo desarrollada por grupos nacionales y aplicables al contexto local, no es suficiente para que se utilice en la práctica clínica. Trasladar el conocimiento teórico expresado en las recomendaciones de las GPC a las decisiones que se toman y a las acciones que se realizan frente a situaciones clínicas definidas generalmente implica procesos conducentes a modificar los comportamientos de los usuarios finales.

Las personas responsables de la prestación de los servicios de salud y los pacientes seguirán las recomendaciones contenidas en las GPC si son conscientes de su existencia y tienen la habilidad para aplicarlas<sup>5,6</sup>. Este documento presenta los elementos necesarios a considerar dentro de los planes de

---

<sup>3</sup> Ministerio de la Protección Social, Colciencias, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard. Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá, Colombia 2010.

<sup>4</sup> Institute of Medicine Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines: directions for a new program. Field MJ, Lohr KN editors. Washington DC National Academy Press, 1990.

<sup>5</sup> Grimshaw J, Rusell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. Lancet 1993;1342 (8883):317-22

difusión, diseminación, adopción e implementación de GPC y describe estrategias y actividades que pueden contribuir a lograrlo. Esperamos que de esta forma, los recursos destinados a la elaboración de la GAI y los esfuerzos realizados para lograrlo permitan cumplir con el propósito final de “disminuir la variabilidad en la atención, mejorar la calidad y hacer más racional la prestación de servicios de salud”<sup>7</sup>

## 2. Definición de términos utilizados referentes a implementación

Los conceptos referentes a la implementación de GPC frecuentemente se utilizan de forma indiscriminada y en múltiples ocasiones como sinónimos, generando problemas de comunicación y distorsión de los mensajes pretenden transmitir. Por tanto, es conveniente comenzar por describir la terminología utilizada en este documento, de forma tal que se disminuya la variabilidad en la interpretación de los conceptos. Se tomarán como base las definiciones presentadas por Davis y Taylor-Vaisey<sup>8</sup> por considerar que son las más frecuentemente referenciadas en la literatura especializada.

- **Difusión:** Se utiliza para referirse a los procesos de distribución de información. La distribución de GPC generalmente se realiza de forma pasiva, por medios tradicionales tales como la presentación en medios masivos de comunicación, reuniones o eventos de presentación a nivel nacional, regional, local o institucional, montaje en portales web, envío de copias impresas, etc. Se pretende que diferentes audiencias se enteren de la existencia de la GPC y de esta forma, los procesos de planificación y el planteamiento de objetivos serán muy globales, e incluso en algunas ocasiones no se plantearán.
- **Diseminación:** Es un proceso más activo que el de difusión. Hace referencia a la comunicación y el desarrollo de actividades tendientes a mejorar el conocimiento o las habilidades de los usuarios finales (prestadores de servicio y pacientes) de las GPC. Así, los grupos blanco serán mucho más seleccionados, al igual que las actividades planeadas para lograrlo. Incluye entre otros, la realización de talleres, la discusión de casos clínicos, el planteamiento de escenarios de simulación, etc.
- **Implementación:** Es a la vez un proceso más activo que la diseminación. Tiene como finalidad trasladar las recomendaciones teóricas contenidas en las recomendaciones de la GPC al quehacer de la práctica clínica. Implica estrategias de comunicación efectiva conjuntamente con estrategias y actividades tendientes a identificar y superar las dificultades o barreras del

---

<sup>6</sup> Committee to Advise the Public Health service on Clinical Practice Guidelines. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington DC. National Academy Press, 1990.

<sup>7</sup> Norheim OF. Healthcare rationing—are additional criteria needed for assessing evidence based clinical practice guidelines? *BMJ* 1999;319:1426–9

<sup>8</sup> Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice: a systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ*. 1997;157:408-416

entorno local, con el fin de poner en marcha las recomendaciones propuestas. Involucra además, técnicas administrativas y educativas efectivas en la práctica.

- **Adopción** hace referencia a la decisión de la necesidad u obligación de cambiar la práctica clínica, ajustándola a las recomendaciones contenidas en las GPC. Por lo general, en nuestro medio, esta decisión atañe al nivel directivo de las instituciones. Sin embargo, son realmente los usuarios finales de las GPC quienes deben utilizar dichas recomendaciones en el proceso de toma de decisiones y en la determinación de las actividades a seguir frente a las situaciones clínicas específicas. Desde la perspectiva de los prestadores de servicios de salud, la adopción debe entenderse como el proceso que involucra su compromiso y decisión de modificar la práctica.

### 3. Objetivos

Los objetivos de este plan de implementación se plantean para un período de tres años, teniendo en cuenta que los contenidos de las guías de atención integral deben actualizarse constantemente, de acuerdo con la dinámica de la evidencia científica:

- Recomendar estrategias para la disseminación, difusión y adopción de las GPC para la atención integral del recién nacido con asfixia diseñadas a partir de la evidencia existente sobre su efectividad en diferentes ámbitos de aplicación y uso.
- Propiciar escenarios y estrategias permanentes de educación, consulta y aprendizaje sobre las guías de práctica clínica que aseguren su adecuada utilización e implementación.
- Estimular el uso de un sistema de seguimiento, evaluación y control de la implementación de las GAI diseñadas, cuya operación garantice identificar sus tendencias, su efecto, su nivel de eficiencia, y su congruencia tanto con las políticas institucionales, como con los requerimientos del Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad en Salud.
- Recomendar a la CRES, de acuerdo con las recomendaciones disponibles en cada GAI, la incorporación en los Planes de Beneficios de nuevos procesos y procedimientos asistenciales, nuevos medicamentos, nuevos dispositivos y nuevos equipos.

### 4. Alcance

La GAI para la Atención Integral del Recién Nacido con Asfixia (GAI\_AIRNA) está construida de tal manera que puede ser utilizada por los diferentes actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud y por los actores del Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología en Salud.

- En el primer caso, los actores para los que están dirigidas son: autoridades sanitarias del orden nacional, y territorial; Comisión de Regulación en Salud CRES; Entidades Administradoras de Planes de Beneficios; Instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS) públicas y privadas; Profesionales; Asociaciones Científicas; entidades de vigilancia y control; entidades encargadas de la acreditación; Instituto de Evaluación de Tecnologías; pacientes y cuidadores, todos los cuales reconocen las guías como el soporte técnico que orienta el proceso de toma de decisiones, las acciones a seguir y la atención específica.
- En el segundo caso, están dirigidas a: COLCIENCIAS; Instituciones de Educación Superior; Centros de Desarrollo Tecnológico; Grupos de Investigación, quienes las reconocen como fuente para generación de conocimiento e innovación.

## 5. Identificación de barreras y facilitadores

En el contexto de implementación de GPC, las barreras hacen referencia a aquellos factores que pueden impedir, limitar o dificultar el que las recomendaciones planteadas puedan llevarse a la práctica y que tanto los profesionales de la salud como los pacientes adhieran a ellas, mientras que los facilitadores se refieren a aquellos factores que propician o favorecen los cambios<sup>8</sup>

Existen diferentes propuestas de clasificación y de marcos teóricos para el estudio de barreras y facilitadores<sup>9,10</sup>. De igual forma, los manuales de implementación de GPC a nivel mundial proponen diversas estrategias y actividades para su abordaje<sup>3,9,11,12</sup>. No obstante, en general podemos asumir que tanto las barreras como los facilitadores principalmente tienen relación con características propias de las guías, con las creencias, actitudes y prácticas de los profesionales de la salud y de los pacientes, o con las circunstancias locales y sectoriales en las cuales se pone en marcha y se mantiene la implementación de las GPC.

---

<sup>9</sup> Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA. 1999;282(15):1458-65

<sup>10</sup> Grupo de trabajo sobre implementación de GPC. Implementación de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS.; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-02

<sup>11</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50, A guideline developer's handbook. Edinburgh, 2011

<sup>12</sup> New Zealand Guidelines Group. Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. 2001

Las técnicas más frecuentemente utilizadas para identificar barreras y facilitadores incluyen tormenta de ideas<sup>13</sup>, técnicas basadas en la metodología Delphi<sup>14,15</sup>, grupos nominales<sup>16</sup>, encuestas<sup>17</sup>, entrevistas<sup>18,19</sup>, grupos focales<sup>13,20,21,22</sup>, observaciones directas<sup>23</sup>, estudios de casos<sup>24,25</sup> y exploración con informantes claves<sup>22</sup>. Frecuentemente se requiere utilizar dos o más de las técnicas señaladas (referencias) para favorecer la fiabilidad, precisión, aceptabilidad y generalización de la información obtenida.

En la implementación de GPC, aquellas estrategias dirigidas a la identificación e intervención de barreras, son más efectivas que aquellas que no lo están<sup>8</sup>. De acuerdo con el grupo Cochrane de efectividad de la práctica y organización del cuidado (EPOC), las intervenciones dirigidas a superar las barreras pueden resumirse en los siguientes aspectos:

---

<sup>13</sup> Flottorp S, Oxman AD. Identifying barriers and tailoring interventions to improve the management of urinary tract infections and sore throat: a pragmatic study using qualitative methods. *BMC Health Serv res*. 2003;3(1):3

<sup>14</sup> Anselm AH, Palda V, Guest CB, McLean RF, Vachon MLS, Kelner M, et al. Barriers to communication regarding end-of-life care.: perspectives of care providers. *J CritCare*. 2005;20(3):214-23

<sup>15</sup> Ortiz M del R, Álvarez-Dardet C, Ruiz MT, Gascón E. Identificación de barreras a las políticas de nutrición y alimentación en Colombia: estudio por el método Delfos. *Rev PanamSaludPública*. 2003;14(3):186-92

<sup>16</sup> Davis R, Turner E, Hicks D, Tipson M. Developing an integrated career and complementency framework for diabetes nursing. *J ClinNurs*. 2008;17(2):168-74

<sup>17</sup> Newton PJ, Halcomb EJ, Davidson PM, Dennis AR. Barriers and facilitators to the implementation of the collaborative method: reflections for a single site. *QualSaf Health Care*. 2007;16(6):409-14

<sup>18</sup> Kedward J, Dakin L. A qualitative study of barriers to the use of statins and implementation of coronary hearth disease prevention in primary care. *Br J Gen Pract*. 2003;53(494):684-9

<sup>19</sup> Hobbs FD, Erhard L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary hearth disease prevention among primary care physician in five European countries: the reassessing European attitudes about cardiovascular treatment (REACT) survey. *FamPrac*. 2002;19(6):596-604

<sup>20</sup> Robertson N, Baker R, Hearnshaw H. Changing the clinical behavior of doctors: a psychological framework. *Qual Health Care*. 1996;5(1):51-4

<sup>21</sup> Flores G, Lee M, Bauchner H, KAstner B. Pediatricians' attitudes, beliefs, and practices regarding clinical practice guidelines: a national survey. *Pediatrics* 2000;105(3 Pt 1):496-501

<sup>22</sup> Wan Q, Harris MF, Zwar N, Vagholkar S. Sharing risk management: an implementation model for cardiovascular absolute risk assessment and management in Australia general practice. *Int J ClinPract*. 2008;62(6):905-11

<sup>23</sup> Freeman J, Loewe R. Barriers to communication about diabetes mellitus. Patients' and physicians' different view of the disease. *J FamPract*. 2004;49(6):507-12

<sup>24</sup> Wiene-Ogilvie S, Huby G, Pinnock H, Guillies J, Sheikh A. Practice organizational characteristics can impact on compliance with the BTS/SIGN asthma guideline: qualitative comparative case study in primary care. *BMC FamPract*. 2008;9:32

<sup>25</sup> DeGroff A, Boehm J, Goode Green S, Holden D, Seeff LC. Facilitators and challengers to start-up of the colorectal cancer screening demonstration program. *PrevCrhronic Dis*. 2008;5(2):A39

<p>Intervenciones sobre los profesionales</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distribución de materiales educativos, por ejemplo, envío por correo de la guía o entrega a la mano en el lugar de trabajo; formatos reducidos de la guía como una cartilla de bolsillo</li> <li>• Sesiones formativas: conferencias, sesiones clínicas, talleres.</li> <li>• Procesos de consenso local: inclusión de los profesionales implicados, en la discusión, para asegurar que están de acuerdo en que el problema clínico elegido es importante, y la aproximación para manejar el problema es adecuada.</li> <li>• Visitas de un facilitador: una persona con formación y entrenamiento específico, visita al profesional de salud para darle información con la intención de cambiar su práctica (la información dada puede incluir retroalimentación de la práctica clínica del profesional)</li> <li>• Líderes locales de opinión: Participación de profesionales de la salud denominados por sus colegas como “influyentes” desde el punto de vista formativo.</li> <li>• Intervenciones mediadas por pacientes: nueva información clínica recogida directamente de los pacientes y suministrada a los profesionales.</li> <li>• Auditoría y retroalimentación: proporcionar a los profesionales cualquier resumen de sus actuaciones clínicas en un período de tiempo especificado (el resumen puede incluir recomendaciones de acción clínica).</li> <li>• Recordatorios: información paciente-encuentro específica provista verbalmente, en papel o en la pantalla de un computador, diseñada para llamar la atención del profesional y para que recuerde cierta información que le permita realizar o evitar alguna acción para ayudar al paciente.</li> <li>• Medios de comunicación masivos: televisión, radio, periódicos, posters, y folletos, solos o en conjunto con otras intervenciones, y dirigido a la población</li> </ul>
<p>Intervenciones financieras</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orientada hacia los profesionales: pago por servicio; incentivos* al profesional o a la institución</li> <li>• Orientada hacia los pacientes: copago; incentivos* al paciente</li> </ul>
<p>Intervenciones organizacionales</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pueden incluir cambios en las estructuras físicas de las unidades de atención sanitaria, en los sistemas de registro médico o en la titularidad.</li> <li>• Orientada hacia los profesionales: revisión de los roles profesionales; equipos clínicos multidisciplinarios; integración formal de servicios; continuidad de cuidados; satisfacción de los profesionales; comunicación y discusión de casos a distancia entre profesionales;</li> <li>• Orientada hacia los pacientes: envío por correo de prescripciones; mecanismos para el manejo adecuado de quejas y sugerencias de pacientes; participación de los pacientes en el gobierno de la institución de salud.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estructurales: cambio en el entorno (lugar) de prestación del servicio; cambios de la estructura física, instalaciones, y equipos; cambios en los sistemas de historias clínicas; cambios en el tipo de prestaciones; presencia de mecanismos para el control de la calidad, etc.</li> </ul>
Intervenciones regulatorias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cualquier intervención que tenga como objetivo cambiar la prestación o el costo del servicio de salud mediante una ley o norma.</li> <li>• Cambios en las responsabilidades del profesional.</li> <li>• Manejo de las quejas de los pacientes.</li> <li>• Acreditación.</li> <li>• Etc...</li> </ul>

\*Los incentivos pueden ser positivos (como bonificaciones o primas) o negativos (por ejemplo multas)

Adaptado de: Effective Practice and Organization of Care Group (EPOC). [www.epoc.cochrane.org](http://www.epoc.cochrane.org)

La identificación y valoración de barreras y facilitadores permitirá ejecutar un plan local de implementación, que se centre en aquellos factores con mayor probabilidad de éxito, pertinente al contexto, sin que se requiera intervenir todos aquellos factores potenciales o todos aquellos factores encontrados<sup>26</sup>.

## 6. Factores críticos de éxito para la implementación de la GAI del recién nacido con asfixia:

- La estructura y operación de los procesos de capacitación, asesoría y asistencia técnica requeridos por las Instituciones prestadoras de salud (IPS) y las Entidades administradoras de planes de beneficios (EAPB), son indispensables para el desarrollo de capacidades institucionales necesarias para el uso inteligente de la GAI para Atención Integral del Recién Nacido con Asfixia (GAI\_AIRNA).
- Capacidades institucionales en formación o maduras, para hacer uso tanto de la tecnología GAI para la Atención Integral del Recién Nacido con Asfixia (GAI\_AIRNA) en sí misma, como de las nuevas tecnologías que ella dispone para el abordaje integral.
- Un sistema de información en desarrollo o maduro, en el marco del cual las IPS y las EAPB hagan uso inteligente de los indicadores de seguimiento y evaluación de la implementación de la GAI para la Atención Integral del Recién Nacido con Asfixia (GAI\_AIRNA) en su ámbito.

<sup>26</sup> vanBokhoven MA, Kok G, van der WT. Designing a quality improvement intervention: a systematic approach. QualSaf Health Care 2003; 12(3):215-220

- El estado de desarrollo del Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad en las instituciones prestadoras y aseguradoras de salud que harán uso de la GAI para la Atención Integral del Recién Nacido con Asfixia (GAI\_AIRNA).
- La incorporación de la GAI para la Atención Integral del Recién Nacido con Asfixia (GAI\_AIRNA) en los procesos de formación de los trabajadores de la salud involucrados con el abordaje integral de la guía.
- El desarrollo del sistema de incentivos para la implementación de la GAI Atención Integral del Recién Nacido con Asfixia (GAI\_AIRNA) en el SGSSS.

## 7. Esquema resumido de las fases y estrategias del plan de implementación

Esquema de las fases y estrategias del plan de implementación					
Líneas de Actuación: directrices esenciales que se requieren para el diseño, implementación y evaluación del plan de implementación	a. Acceso fácil y permanente a la información	b. Educación centrada en multiplicadores con el fin de favorecer la difusión entre los miembros del grupo objetivo para que puedan transmitir esta información a toda la población objetivo del plan de implementación.	c. Favorecer la divulgación, proporcionando a los grupos multiplicadores mencionados, herramientas para divulgación, aplicación y enseñanza de las guías de práctica clínica.	d. Sistema de comunicación interna del Ministerio de la Protección Social o instancia encargada como promotor e impulsor de la adopción de las guías, valiéndose de su alcance a nivel regional y nacional.	e. Coordinación intersectorial entre profesionales de la salud, para uso aplicación y divulgación de las guías de práctica clínica, con participación de las instituciones académicas.
Grupos de interés	a. Usuarios directos de las guías de práctica clínica: profesionales en salud para quienes el Plan Nacional de implementación debe garantizarles actividades que abarquen los niveles de difusión, diseminación y capacitación.		b. Usuarios indirectos de las guías: profesionales del área de la salud y de otros campos, que trabajan temas de salud en general. El Plan de implementación debe garantizarles actividades de información y comunicación que les permita usar adecuadamente la información contenida en las guías, en el contexto de la salud, la economía, la política, la administración, entre otras.		
Fases	Alistamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Definición de un equipo rector o coordinador, conformado por profesionales expertos en el trabajo de guías de práctica clínica y con la especificidad necesaria en el tema de cada guía que facilite el proceso de capacitación y formación a los profesionales para su adopción. Este grupo será el encargado de desarrollar el plan de implementación de las guías.</li> <li>•Medición de Capacidades Tecnológicas de Innovación de los Involucrados en la Implementación con el fin de enfocar los esfuerzos de implementación, y de asistencia técnica.</li> </ul>			

**Esquema de las fases y estrategias del plan de implementación**

	<p align="center">Difusión y diseminación</p>	<p>Localización de los profesionales propuestos dentro de la población objetivo, así como de las instituciones públicas y privadas que agrupan a la población objetivo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificación de las agremiaciones más destacadas a nivel nacional</li> <li>• Envío a las sedes principales de estas agremiaciones e instituciones de las guías de práctica clínica</li> <li>• Invitación directa y especial al lanzamiento de las guías, para las directivas y asociados de estas agremiaciones e instituciones.</li> <li>• Invitación especial a estas agremiaciones para participar de las estrategias de educación propuestas en este plan de implementación.</li> <li>• Identificación de las Instituciones públicas y privadas de salud, que son potenciales usuarias de las guías.</li> <li>• Utilización de los medios de comunicación físicos y virtuales existentes en las instituciones educativas, salud, sociedades científicas o agremiaciones para difundir la información de las guías y la importancia de su adopción.</li> <li>• Participación en eventos científicos dirigidos al grupo objetivo</li> <li>• Énfasis en comunicación interactiva como medios off line y medios on line</li> </ul>
	<p align="center">Formación y Capacitación</p>	<p>Dirigida principalmente al grupo de profesionales en salud encargados de la aplicación directa de las guías de práctica clínica. Consiste en la formación académica sobre las guías centrada en un grupo de</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El Ministerio de la Protección Social será el encargado de la estrategia de educación centrada en multiplicadores.</li> <li>• Instituciones educativas como multiplicadoras; en este proceso las asociaciones de profesionales y sociedades científicas cumplen la función de impulsoras de estas iniciativas académicas a través de la gestión con los asociados y ex alumnos.</li> <li>• Cursos de formación de multiplicadores de las guías de práctica clínica, dirigido al grupo que tendrá la responsabilidad de realizar</li> </ul>

**Esquema de las fases y estrategias del plan de implementación**

		<p>multiplicadores.</p> <p>la formación de todos los usuarios directos e indirectos de las guías en el país.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cursos virtuales sobre las guías de práctica clínica</li> <li>• Medios de comunicación Interactiva como canales para la educación pagina web, biblioteca virtual, boletines virtuales, revistas electrónicas, interface de actualización interna, presencia en eventos académicos.</li> </ul>
	Monitorización, seguimiento y evaluación	A través de indicadores de gestión y de resultados
	Socialización de los resultados	Rendición de cuentas del proceso de implementación de las guías.

## 8. Incentivos para la implementación de las GAI:

Se define sistema de incentivos para la garantía de la calidad como “el Sistema que permita, estimule y retribuya una buena atención a la salud y que desaliente al mismo tiempo comportamientos inadecuados de cualquier índole, ya sea por parte de los médicos, de los usuarios o de los administradores”<sup>27</sup>. Esta definición se encuentra incluida en el manual del sistema obligatorio de la garantía de la calidad<sup>28</sup>, y es precisamente la que se debe seguir en el proceso de seleccionar los incentivos, durante el proceso de implementación de la GAI para la Atención Integral del Recién Nacido con Asfixia (GAI\_AIRNA).

Los incentivos para el mejoramiento de la calidad disponibles como instrumentos de política pública se clasifican según el manual anteriormente mencionado <sup>28</sup> en las siguientes categorías:

- Incentivos económicos “puros”: el mejoramiento de la calidad es motivado por la posibilidad de obtener ganancias económicas, ya sea porque la calidad genera mayores ventas y/o aumenta los márgenes de rentabilidad. Como ejemplo, en nuestro medio pueden considerarse la participación sin costo en cursos que ofrecen instituciones y agencias con las que el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) tenga convenios de cooperación técnica; acceso a financiación de proyectos de desarrollo e investigación dirigidos a la comprensión e intervención de problemas relacionados con el objeto central de la GAI bajo la modalidad Convocatoria Institucional; apoyo económico para elaboración de pósters, traducción y publicación de artículos, etc.
- Incentivos de prestigio: la calidad se mantiene o se mejora con el fin de mantener o mejorar la imagen o reputación. Por ejemplo evaluación de proyectos de desarrollo e investigación relacionados con el objeto central de la GAI por parte de Universidades y Centros de Desarrollo Tecnológico Científico designados por COLCIENCIAS.
- Incentivos legales: se desmotiva el desmejoramiento de la calidad por medio de sanciones.
- Incentivos de carácter ético y profesional: en el caso particular de la prestación de servicios de salud, existen incentivos para el mejoramiento de la calidad propios del sector: la calidad se mantiene o se mejora en aras de cumplir con una responsabilidad por representar los intereses del paciente. Como ejemplo, puede brindarse apoyo a los investigadores en la actualización de hojas de vida en la plataforma de COLCIENCIAS, asesoría metodológica para la elaboración de protocolos de investigación, procesamiento y análisis de datos estadísticos; apoyo para digitación de datos y uso

---

<sup>27</sup> Donabedian A. La Calidad de la Atención Médica, Revista de Calidad Asistencial 2001: 16: S29-S38

<sup>28</sup> República de Colombia, Ministerio de la Protección Social. Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad, Pautas de Auditoría para el Mejoramiento de la Calidad de la atención en Salud, 2007

de Tecnologías de la información y la comunicación (TICs), preparación de manuscritos para ser sometidos a revistas, etc.

El SGSSS podrá definir el nivel de cumplimiento de indicadores con el cual las instituciones o los profesionales tengan la posibilidad de acceder a los incentivos propuestos.

## 9. Tablero de indicadores de seguimiento (de gestión y clínico) de la implementación de la GAI para la atención integral del recién nacido con asfixia:

En este documento se estima que la implementación de la GAI para la Atención Integral del Recién Nacido con Asfixia (GAI\_AIRNA) supone no sólo que los profesionales de salud dispongan de la adherencia suficiente, sino que además se disponga de un entorno institucional favorable. Para lograrlo se han diseñado una serie de indicadores que buscan identificar y medir procesos centrales que pueden afectar la implementación de la GAI y estos se han incluido en un Tablero General que facilite el proceso de toma de decisiones.

Con el fin de disminuir las barreras y dificultades en el momento de realizar el plan de implementación de las GAI, es de gran importancia articular los indicadores propuestos a continuación, con los diferentes niveles que contempla el Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad (SOGC) y su componente de Sistema de Información para la Calidad (SIC). Se preferirá la selección de indicadores de calidad que sirvan para identificar áreas de mejoramiento y monitorizar los procesos de mejora de la calidad.<sup>29</sup>

Se espera que la información sea útil para la gestión de la calidad y se evite la generación de información que solamente incremente el trabajo administrativo en la gestión de servicios de salud sin que brinde utilidad. Con el fin de adaptarlos al SGSSS en Colombia, los indicadores seguirán los

---

<sup>29</sup> Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Primer on indicator development and application: measuring quality in health care. Accreditation of Healthcare Organizations. 1990.

lineamientos establecidos por el sistema<sup>30</sup>, explicados y ejemplificados en el Manual del Observatorio de Calidad de la Atención en Salud<sup>31</sup>.

El Tablero de Indicadores está fundamentado en la metodología de Balanced Score Card, agrupados en dos (2) categorías;

- Indicadores de gestión:

Describen el proceso de implementación de la GAI\_DTCRN y la satisfacción de clientes internos y externos.

- Indicadores de desenlace clínico:

Describen aspectos específicos clínicos y asistenciales que los expertos han determinado como adecuados para seguimiento de las recomendaciones propuestas en la GAI.

---

<sup>30</sup> República de Colombia, Ministerio de la Protección Social. Resolución 1446 de 2006. Por la cual se define el Sistema de Información para la Calidad y se adoptan los indicadores de monitoria del Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad de la Atención en Salud.

<sup>31</sup> República de Colombia. Ministerio de la Protección Social. Observatorio de calidad de la atención en Salud. Biblioteca Nacional de Indicadores de Calidad de la Atención en Salud. Actualización Junio 2011.

### Tablero de Indicadores Estratégicos

CATEGORÍA	COMPROMISO	NOMBRE DEL INDICADOR	OPERACIONALIZACION	UNIDAD DE MEDIDA	FRECUENCIA DE ANALISIS	ESTANDAR	META		FUENTE	RESPONSABLE DEL DATO
							MINIMO	MAXIMO		
1. GESTION (50%)	Información	Difusión de la guía	Número de IPS en el país que atienden parto o recién nacidos a quienes se entregó la GAI_RNA en formato impreso o en formato digital * 100 / Número de IPS en el país que atienden parto o recién nacidos.¶	Porcentaje	Anual	100%	80%	100%	Registros Ministerio de Salud y la Protección Social	Ministerio de Salud y la Protección Social
	Formación y capacitación	Diseminación de la guía	Número de profesionales que completaron las actividades de formación y capacitación de la GAI_RNA durante los últimos tres años * 100 / Número total de Profesionales de la salud que trabajan en salas de partos y recién nacidos en la IPS	Porcentaje	Anual	100%	80%	100%	Oficina de Planeación o de Calidad	Dirección Científica
	Satisfacción del cliente	Satisfacción de clientes internos	Número de profesionales de salud encuestados que reportan satisfacción por el uso de GAI_RNA * 100 / Número total de profesionales de salud encuestados	Porcentaje	Semestral	90%	70%	100%	Oficina de Planeación o de Calidad	Dirección Científica
		Satisfacción de clientes externos	Número de padres que reportan satisfacción por la aplicación de la GAI_RNA * 100 / Número de padres encuestados	Porcentaje	Semestral	90%	70%	100%	Oficina de Planeación o de Calidad	Dirección Científica
2. CLÍNICA (50%)	Producción	Logros asistenciales y clínicos alcanzados con el uso de la GAI_RNA	Número de RN a quienes se toman GA *100 / Número de RN en quienes se sospecha AP en el periodo	Proporción	Mensual	100%	95%	100%	Historia Clínica	Médico Tratante
			Número de RN a término que reciben manejo con hipotermia *100 / Número de RN con AP moderada a severa.	Proporción	Mensual	100%	60%	100%	Historia Clínica	Médico Tratante
			Número de RN en riesgo de AP o con trastorno adaptativo que reciben observación clínica por 24 horas * 100 / Número de RN con riesgo de AP o trastorno adaptativo en el periodo	Proporción	Mensual	100%	95%	100%	Historia Clínica	Médico Tratante
	Calidad	Discapacidad y secuelas	Número de lactantes con antecedente de AP que presentan alteraciones del desarrollo * 100 / Número de lactantes con antecedente de AP en el periodo	Proporción	Anual	10%	0	20%	Historia Clínica	Médico Tratante
		Adherencia de profesionales a la GAI_RNA	Número de profesionales que aplican la GAI_AP* 100 / Número de profesionales capacitados	Proporción	Semestral	100%	80%	100%	Oficina de Planeación y Calidad.	Dirección Científica

¶ Indicador válido únicamente para el primer año del plan de implementación

AP: Asfixia perinatal

GA: Gases arteriales

## Anexos

### Análisis de decisiones de pruebas diagnósticas para sospecha de asfixia en recién nacidos a término

#### 1. Introducción

De acuerdo a la revisión de la literatura descrita en el presente documento y ante la escasa evidencia de pruebas diagnósticas disponibles para la confirmación de la sospecha de asfixia del recién nacido con factores de riesgo o alteraciones en la adaptación neonatal, el grupo temático de asfixia identificó la necesidad de modelar un árbol de decisiones para evaluar cuál podría ser la estrategia diagnóstica más eficiente, a la luz de las probabilidades de los diferentes desenlaces y la valoración de los mismos por parte del grupo de expertos.

Por lo tanto, se propusieron las alternativas de evaluación más empleadas en nuestro medio clínico, integrando al modelo las características operativas de las dos pruebas diagnósticas más usadas: gases arteriales y lactato sérico, enfrentando su desempeño con la evaluación clínica en diferentes contextos: observación al lado de la madre, observación hospitalaria 24 horas, y, hospitalización de toda sospecha de asfixia en cuidado intensivo neonatal.

Es necesario aclarar, que el árbol de decisiones no funciona como un algoritmo diagnóstico ni terapéutico, su principal propósito es el de evaluar diferentes alternativas para obtener una estrategia dominante de acuerdo a su capacidad de clasificación adecuada del caso con impacto en los principales desenlaces de la patología.

Adicionalmente, este modelo de decisiones no debe aplicarse en los dos extremos del espectro de enfermedad, es decir, no pretende evaluar el desempeño de las pruebas diagnósticas en el abordaje del neonato sano y sin factores de riesgo, ni para el recién nacido que por su condición clínica cumpla con todos los criterios diagnósticos de asfixia perinatal moderada o severa (ACOG 1996), pues en estos casos la probabilidad de padecer esta condición es muy baja o muy alta, respectivamente, y por lo tanto, el usuario de la guía debe consultar el capítulo del niño sano ó la recomendación de manejo del paciente con asfixia moderada o severa.

## 2. Contextos clínicos previsibles que motivaron el modelamiento del árbol de decisiones:

La sospecha de asfixia se refiere a la exposición a un grado o evento “significativo” (factor de riesgo) de asfixia durante el período intraparto o post-parto los cuales pueden incrementar el riesgo de daño de órgano blanco, requiriendo evaluación cuidadosa y seguimiento. En este sentido, pueden preverse dos contextos clínicos en los cuales se sospecharía asfixia perinatal:

- Neonato con factores de riesgo suficientes para desarrollar Asfixia perinatal, sin evidencia clínica en el momento del nacimiento.
- Neonato con trastorno de adaptación en primeras horas de vida, denominado en diferentes escenarios académicos como estado fetal no satisfactorio (Non reassuring fetal status), entendido en la práctica clínica como un recién nacido que ha requerido algún grado de reanimación durante su adaptación neonatal, pero sin clínica contundente de asfixia perinatal.

Estas dos condiciones se agrupan en las siguientes categorías de riesgo para Asfixia Perinatal:

- a. Los eventos “significativos o centinela” de asfixia son:
  - Ruptura uterina
  - Abrupecio de placenta
  - Prolapso del cordón
  - Embolo de líquido amniótico
  - Arresto cardiopulmonar materno
- b. Factores de riesgo antenatales suficientes:
  - Sufrimiento fetal agudo definido como alteraciones en la monitoría fetal prenatal o presencia de bradicardia fetal confirmada por cualquier método (auscultación, doppler)
  - Perfil biofísico bajo
  - Presencia de meconio en el líquido amniótico
  - Restricción del crecimiento intrauterino con alteraciones en el doppler (inversión del flujo por el ducto venoso)
  - Circular apretada del cordón
  - Placenta previa sangrante
  - Trabajo de parto prolongado o precipitado
  - Alteración de la contractilidad uterina: hipotonía o hipertónia uterina
  - Embarazos múltiples

- c. Factores de riesgo posnatales suficientes:
  - o Dificultades en la transición al nacer (bajo APGAR, requerimiento de maniobras de resucitación)
  - o Gas de cordón o de arteria umbilical con pH <7.0 en los primeros minutos de vida
  - o Alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal: bradicardia, taquicardia, arritmias

Por lo tanto, el árbol de decisiones se desarrolló de acuerdo a las probabilidades de desenlaces, como paciente de alto y bajo grado de riesgo para asfixia, evaluando el desempeño de las pruebas en los dos escenarios clínicos. Los eventos **significativos** de para asfixia perinatal, tienen un riesgo más alto que la población general de desarrollar AP, pero claramente menor que el riesgo que involucra tener factores antenatales y posnatales **suficientes** para desarrollar un evento asfíctico.

### 3. Alternativas analizadas:

En la búsqueda de la literatura, no existe un documento basado en la evidencia que guíe satisfactoriamente el manejo rutinario de los pacientes con sospecha de asfixia perinatal. En los consensos internacionales se indica realizar una evaluación preliminar del estado fetal durante la conducción del trabajo de parto y la anticipación a los riesgos previsibles del mismo, pero el seguimiento específico antenatal excede los alcances de este documento.

De acuerdo a la literatura todo neonato con evidencia de asfixia moderada o severa requiere un nivel complejo de atención y monitorización inmediata, pero en la práctica clínica existen diferentes abordajes para confirmar la sospecha de asfixia perinatal. Por consenso entre el grupo metodológico y el grupo de expertos de la guía de asfixia, se consideraron las siguientes alternativas como razonables para evaluar en el árbol de decisiones ante la sospecha de asfixia perinatal:

1. Hospitalizar siempre en unidad de cuidado intensivo neonatal mínimo por 72 horas, a todo paciente con sospecha de asfixia perinatal. Adicionalmente, iniciar manejo por sistemas ante las necesidades emergentes de acuerdo a la condición evolutiva y realización de los paraclínicos de control. Esta alternativa puede representar algunas ventajas iniciales como detección temprana de alteraciones clínicas en los diferentes órganos comprometidos, especialmente a nivel neurológico. Sin embargo, también reviste algunos efectos indeseables como el riesgo de infección nosocomial (con desenlaces diversos, incluyendo infecciones severas y sepsis tempranas), como la alteración del vínculo madre-hijo por la separación prolongada en los primeros días de vida.
2. Hospitalizar en unidad de cuidados neonatales para observación clínica por 24 horas (manejo expectante sin realización de pruebas complementarias). Esta alternativa permite el seguimiento

clínico del paciente durante las primeras 24 horas de evolución del neonato, con un abordaje menos agresivo respecto a los eventos iatrogénicos, pero igualmente involucra un riesgo menor pero significativo de infección nosocomial y la separación temprana del recién nacido.

3. Observación clínica al lado de la madre (6 h a 24 h) – manejo expectante. La observación al lado de la madre durante su recuperación del trabajo de parto, permite el desarrollo del vínculo temprano entre madre e hijo, con disminución del riesgo de la infección nosocomial en comparación al neonato hospitalizado. Pero debe considerarse que el grado de supervisión es menor, de acuerdo a la disponibilidad del personal médico y paramédico en el servicio de gineco-obstetricia. Adicionalmente, de acuerdo a la institución en la cual se desarrolla la atención médica, puede haber disposiciones administrativas que limiten el tiempo de observación ideal durante el primer día de vida.
4. Tomar gases arteriales (si evidencia de acidosis metabólica con pH menor a 7.0 y base exceso mayor a 15 mmeq/lt) para definir la hospitalización en unidad de cuidados neonatales. La acidosis metabólica, se considera como uno de los principales parámetros de laboratorio que incrementan la sospecha clínica de un evento asfíctico en la etapa perinatal. Es una prueba que se encuentra disponible en la gran mayoría de instituciones que atienden gestantes de alto riesgo y en general, su técnica estandarizada de procesamiento le han otorgado a este análisis un reconocimiento en el ámbito clínico. Sin embargo, en los principales estudios desarrollados para evaluar su utilidad, se recomienda su realización temprana e idealmente con toma de dos muestras (arterial y venosa) para verificación de su calidad.
5. Tomar gases arteriales y confirmar con lactato para definir hospitalización. Esta estrategia propone el uso en serie de las dos pruebas diagnósticas más empleadas. Es decir, al paciente con sospecha de asfixia perinatal se le realizan gases arteriales, que en caso de mostrar acidosis metabólica indicaría hospitalización. En caso de obtener un resultado negativo de gases arteriales (sin evidencia de acidosis), se le practicaría lactato sérico que de ser positivo indicaría hospitalización (si gases y lactato negativos se podría considerar dar egreso al paciente).
6. Realizar únicamente lactato sérico (sin evaluar acidosis metabólica con gases arteriales) y si esta prueba es positiva hospitalizar, si es negativa considerar egreso.

#### 4. Desenlaces Evaluados:

1. Primarios: mortalidad y alteración neurológica grave en primer año de vida. La discapacidad grave es entendida como compromiso severo cuando hay: puntaje de desarrollo menor de 70 (*mental development index score*), clasificación de 3 a 5 en la escala de función motora gruesa (*Gross motor function classification system*), compromiso auditivo y ceguera.
2. Otras condiciones asociadas:
  - a. Separación neonato/madre con afectación de apego

- b. Riesgo de infección nosocomial
- c. Iatrogenia: dolor y posible complicaciones de procedimientos hospitalarios

## 5. Probabilidades Extraídas de la Literatura:

VARIABLE	VALOR	INTERVALOS	REFERENCIA	COMENTARIO
Especificidad lactato	0.6667	Especificidad 28/42 0.6667 Exact 95% C.I. (Mid-P) = 0.5149 to 0.7961	J Perinat 2004;24:16-20	
Sensibilidad Lactato	0.94	Sensibilidad 18/19 0,9474 Exact 95% C.I. (Mid-P) = 0. to 0.9974	J Perinat 2004;24:16-20	Punto de corte: Mayor de 7.5 mM/l
Especificidad observación	0.5		Consenso expertos	
Sensibilidad observación	0.72	0.6-0.8	Consenso de expertos Sensibilidad para severa 100% para moderada 60%, proporción de severa 30%, sensibilidad global 72% variación esperada 60-80	
Sensibilidad al lado de la madre	0.5	0.45-0.55	Consenso expertos	sensibilidad para detectar EHI al lado de la madre
Especificidad pH	0.90	0.85-0.94	J Perinat Med 2008;36:151-156 Especificidad 156/172 0,9070 Exact 95% C.I. (Mid-P) = 0.8564 to 0.9440	
Sensibilidad pH	1	0-8-1	J Perinat Med 2008;36:151-156  Sensibilidad 1 (0.8-1)	Punto de corte: Ph 7.0
Incidencia asfixia centinela	0,1615	0,1144 - 0,1144	Am J Obstet Gynecol 2012;206:148.e1-7	

Incidencia I. nosocomial	0.01	0,005- 0,029	Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011;96:f9-f14	
Mortalidad EHI tratada a tiempo	0,2353	Mortalidad con hipotermia 24/102 0.2353 IC95% (0.1606 a 0.3248) Mortalidad sin hipotermia (Dx tardío) 38/106 0.3585 Exact 95% C.I. (Mid-P) = 0.2715 to 0.4531 Este se usa para mortalidad en Dx "tardío"	N. Eng. J. Med 2005; 353(15):1574-1584	
Mortalidad EHI tratada tarde	0.3585	Mortalidad con hipotermia 24/102 0.2353 IC95% (0.1606 a 0.3248) Mortalidad sin hipotermia (Dx tardío) 38/106 0.3585 Exact 95% C.I. (Mid-P) = 0.2715 a 0.4531 Este se usa para mortalidad en Dx "tardío"	N. Eng. J. Med 2005; 353(15):1574-1584	
Secuelas graves manejo oportuno (hipotermia)	0.2692	Secuelas con hipotermia 21/78 0.2692 Exact 95% C.I. (Mid-P) = 0.1797 to 0.3756	N. Eng. J. Med 2005; 353(15):1574-1584	
Secuelas sin hipotermia	0.3846	Secuelas sin hipotermia (Dx tardío) 26/65 0.3846 Exact 95% C.I. (Mid-P) = 0.2726 to 0.5067 Este se usa para secuelas en Dx "tardío"	N. Eng. J. Med 2005; 353(15):1574-1584	

## 6. Validación de desenlaces compuestos (mutuamente excluyentes):

Como parte del proceso de modelamiento se definieron los desenlaces más significativos en relación a la asfixia perinatal (mortalidad y discapacidad neurológica mayor), y se realizó un proceso de calificación individual de cada uno de los desenlaces entre los miembros del grupo de expertos para representar en una escala numérica ordinal de cero a cien, siendo cero el peor desenlace interpretado de forma unánime como el fallecimiento y siendo cien la representación de una sospecha de asfixia que

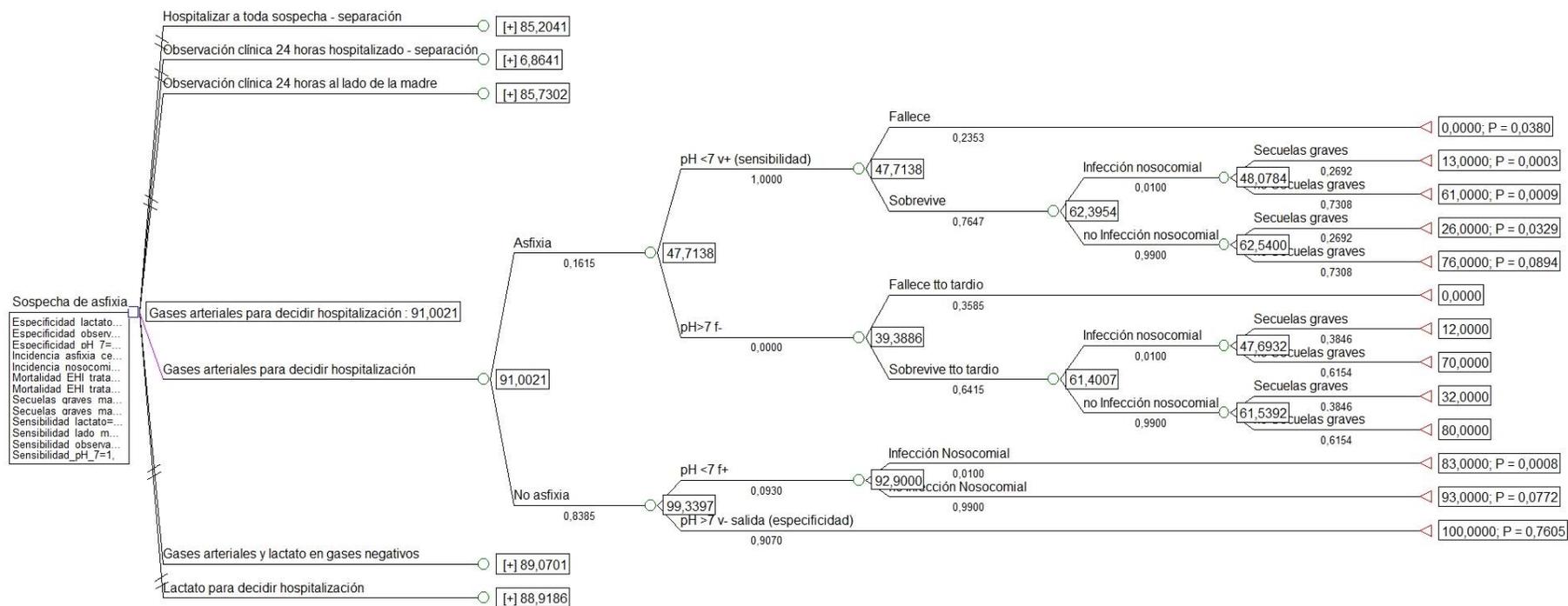
posterior a las pruebas diagnósticas, no presentó clínica de asfixia, ni de infección nosocomial ni alteración significativa del vínculo madre e hijo.

#### Nodos terminales de árbol de decisiones / Valoración de desenlaces mutuamente excluyentes

<b>Hospitalizar a toda sospecha (mín 72 h) – separación</b>	<b>prom</b>
a. Hospitalizar + asfixia + fallece	0
b. Hospitalizar + asfixia + sobrevive + I. nosoc + Sec graves	15
c. Hospitalizar + asfixia + sobrevive + I. nosoc + NO Sec graves	72,5
d. Hospitalizar + asfixia + sobrevive + NO I. nosoc + Sec graves	22,5
e. Hospitalizar + asfixia + sobrevive + NO I. nosoc + NO Sec graves	82,5
f. Hospitalizar + NO asfixia + I. nosoc	85,75
g. Hospitalizar + NO asfixia + NO I. nosoc	92,5
<b>Observación clínica 24 horas hospitalizado – separación</b>	
a. Obs Hx + asfixia + obs positiva + fallece	0
b. Obs Hx + asfixia + obs positiva + sobrevive + I. nosoc + Sec graves	15
c. Obs Hx + asfixia + obs positiva + sobrevive + I. nosoc + NO Sec graves	71,25
d. Obs Hx + asfixia + obs positiva + sobrevive + NO I. nosoc + Sec graves	35
e. Obs Hx + asfixia + obs positiva + sobrevive + NO I. nosoc + NO Sec graves	82,5
f. Obs Hx + asfixia + obs negativa + fallece	0
g. Obs Hx + asfixia + obs negativa + sobrevive tto tardío + I. nosoc + Sec graves	15
h. Obs Hx + asfixia + obs positiva + sobrevive tto tardío + I. nosoc + NO Sec graves	71,25
i. Obs Hx + asfixia + obs negativa + sobrevive tto tardío + NO I. nosoc + Sec graves	35
j. Obs Hx + asfixia + obs negativo + sobrevive tto tardío + NO I. nosoc + NO Sec graves	82,5
k. Obs Hx + NO asfixia + obs positiva + I. nosoc	83,75
l. Obs Hx + NO asfixia + obs positiva + NO I. nosoc	91,25
m. Obs Hx + NO asfixia + obs negativa + I. nosoc bajo riesgo	90,75
n. Obs Hx + NO asfixia + obs negativa + NO I. nosoc	95
<b>Observación clínica 24 horas al lado de la madre</b>	
a. Obs madre + asfixia + obs positiva + fallece	0
b. Obs madre + asfixia + obs positiva + sobrevive + I. nosoc + Sec graves	22
c. Obs madre + asfixia + obs positiva + sobrevive + I. nosoc + NO Sec graves	67,5
d. Obs madre + asfixia + obs positiva + sobrevive + NO I. nosoc + Sec graves	30
e. Obs madre + asfixia + obs positiva + sobrevive + NO I. nosoc + NO Sec graves	75
f. Obs madre + asfixia + obs negativa + fallece con tto tardío	0
g. Obs madre + asfixia + obs negativa + sobrevive con tto tardío + I. nosoc + Sec graves	22,5

h. Obs madre + asfixia + obs negativa + sobrevive con tto tardio + I. nosoc + NO Sec graves	67,5
i. Obs madre + asfixia + obs negativa + sobrevive con tto tardio + NO I. nosoc + Sec graves	30
j. Obs madre + asfixia + obs negativa + sobrevive con tto tardio + NO I. nosoc + NO Sec graves	78,75
k. Obs madre + NO asfixia + obs positiva + I. nosoc	77,5
l. Obs madre + NO asfixia + obs positiva + NO I. nosoc	88,25
m. Obs madre + NO asfixia + obs negativa + salida casa	100
<b>Gases arteriales para decidir hospitalización</b>	
a. Tomar GA + asfixia + PH< 7 + fallece	0
b. Tomar GA + asfixia + PH<7 + sobrevive + I. nosoc + Sec graves	13,75
c. Tomar GA + asfixia + PH<7 + sobrevive + I. nosoc + NO Sec graves	61,25
d. Tomar GA + asfixia + PH<7 + sobrevive + NO I. nosoc + Sec graves	26,25
e. Tomar GA + asfixia + PH<7 + sobrevive + NO I. nosoc + NO Sec graves	76,25
f. Tomar GA + asfixia + PH mayor 7.0 + fallece con tto tardío	0
g. Tomar GA + asfixia + PH mayor 7.0 + sobrevive con tto tardio + I. nosoc + Sec graves	12,5
h. Tomar GA + asfixia + PH mayor 7.0 + sobrevive con tto tardio + I. nosoc + NO Sec graves	70
i. Tomar GA + asfixia PH mayor 7.0 + sobrevive con tto tardio + NO I. nosoc + Sec graves	32,5
j. Tomar GA + asfixia + PH mayor 7.0 + sobrevive con tto tardio + NO I. nosoc + NO Sec graves	80
k. Tomar GA + NO asfixia + PH<7 + I. nosoc	83,75
l. Tomar GA + NO asfixia + PH<7 + NO I. nosoc	93,75
m. Tomar GA + NO asfixia + PH mayor a 7.0 + salida casa	100
<b>Gases arteriales y lactato en gases negativos</b>	
a. Tomar GA + asfixia + PH< 7 + fallece	0
b. Tomar GA + asfixia + PH<7 + sobrevive + I. nosoc + Sec graves	13,75
c. Tomar GA + asfixia + PH<7 + sobrevive + I. nosoc + NO Sec graves	71,25
d. Tomar GA + asfixia + PH<7 + sobrevive + NO I. nosoc + Sec graves	31,25
e. Tomar GA + asfixia + PH<7 + sobrevive + NO I. nosoc + NO Sec graves	85,75
f. Tomar GA + asfixia + PH mayor 7.0 + lactato pos hospitaliza + fallece	1,25
g. Tomar GA + asfixia + PH mayor 7.0 + lactato pos hospitaliza + sobrevive + I. nosoc + Sec graves	26,25
h. Tomar GA + asfixia + PH mayor 7.0 + lactato pos hospitaliza + sobrevive + I. nosoc + NO Sec graves	80,5
i. Tomar GA + asfixia + PH mayor 7.0 + lactato pos hospitaliza + sobrevive +NO I. nosoc + Sec graves	33,75
j. Tomar GA + asfixia + PH mayor 7.0 + lactato pos hospitaliza + sobrevive + NO I. nosoc + NO Sec graves	85,75
k. Tomar GA + asfixia + PH mayor 7.0 + lactato neg salida + fallece tto tardío	0
l. Tomar GA + asfixia + PH mayor 7.0 + lactato neg salida + sobrevive tto tardío + I. nosoc + Sec graves	12,5
m. Tomar GA + asfixia + PH mayor 7.0 + lactato neg salida + sobrevive tto tardío + I. nosoc + Sec NO graves	75
n. Tomar GA + asfixia + PH mayor 7.0 + lactato neg salida + sobrevive tto tardío + NO I. nosoc + Sec graves	30

o. Tomar GA + asfixia + PH mayor 7.0 + lactato neg salida + sobrevive tto tardío + NO I. nosoc + NO Sec graves	84,25
p. Tomar GA (previo lactato) + NO asfixia + PH<7 hospitaliza + I. nosoc	90
q. Tomar GA (previo lactato) + NO asfixia + PH<7 hospitaliza +NO I. nosoc	95
r. Tomar GA + NO asfixia + PH mayor 7.0 + lactato positivo + I. nosoc	77,5
s. Tomar GA + NO asfixia + PH mayor 7.0 + lactato positivo + NO I. nosoc	88,25
t. Tomar GA + NO asfixia + PH mayor 7.0 + lactato negativo + salida casa	100
<b>Lactato para decidir hospitalización</b>	
a. Tomar LA + asfixia + lactato positivo + fallece	1,25
b. Tomar LA + asfixia + lactato positivo + sobrevive + I. nosoc + Sec graves	13,75
c. Tomar LA + asfixia + lactato positivo + sobrevive + I. nosoc + NO Sec graves	73,75
d. Tomar LA + asfixia + lactato positivo + sobrevive + NO I. nosoc + Sec graves	31,25
e. Tomar LA + asfixia + lactato positivo + sobrevive + NO I. nosoc + NO Sec graves	83,75
f. Tomar LA + asfixia + lactato negativo + fallece con tto tardío	0
g. Tomar LA + asfixia + lactato negativo + sobrevive con tto tardio + I. nosoc + Sec graves	27,5
h. Tomar LA + asfixia + lactato negativo + sobrevive con tto tardio + I. nosoc + NO Sec graves	72,5
i. Tomar LA + asfixia + lactato negativo + sobrevive con tto tardio + NO I. nosoc + Sec graves	35
j. Tomar LA + asfixia + lactato negativo + sobrevive con tto tardio + NO I. nosoc + NO Sec graves	85
k. Tomar LA + NO asfixia + lactato positivo + I. nosoc	77,5
l. Tomar LA + NO asfixia + lactato positivo + NO I. nosoc	88,75
m. Tomar LA + NO asfixia + lactato negativo + salida casa	100



## Anexo evaluación evidencia

### Pregunta clínica 1

**PREGUNTA:** ¿En recién nacidos con riesgo de presentar asfixia perinatal, cuál es la habilidad discriminativa del ácido láctico para el diagnóstico de asfixia neonatal?

#### Referencias:

Haiju Z, Suyuan H, Xiufang F, et al. The combined detection of umbilical cord nucleated red blood cells and lactate: early prediction of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J. Perinat Med* 2008;240-7.

Shah S, Tracy M, Smyth J. Postnatal lactate as an early predictor of short-term outcome after intrapartum asphyxia. *J Perinatol.* 2004; 24:16-20.

Da Silva S, Hennebert N, Denis R, et al. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatr* 2000;89:320-3.

**Calificación global de la evidencia  
(Alta, moderada, baja, muy baja)**

<b>Evaluación de calidad</b>						
<b>Desenlace</b>	<b>No de estudios (diseño)</b>	<b>Limitaciones (sesgo)</b>	<b>Inconsistencia</b>	<b>Indirecto</b>	<b>Imprecisión</b>	<b>Sesgo de reporte</b>
Neonatos correctamente identificados con asfixia perinatal	3	(-1). Estándar de referencia no aceptado universalmente (evaluados unos con Finner y otros con Sarnat). No se evidencia sesgo de verificación o de espectro.	No	(-1). Las pruebas diagnósticas sobre las que se emiten recomendaciones no fueron comparadas contra el mismo estándar de referencia.	No	No

Serio (-1), muy serio (-2)

Alta (0); Moderada (-1); Baja (-2); Muy baja (-3)

**Calidad global de la evidencia: Baja**

### Balance entre los beneficios y los riesgos

Utilice esta tabla para, con base en lo consignado en la tabla 4 (Perfil GRADE de la evidencia), establecer un balance entre los beneficios y los riesgos

Clasificación	Calificación (si/no)
Beneficios netos La intervención claramente comporta más beneficios que riesgos	no
Beneficios con aceptación de los riesgos La intervención comporta tanto beneficios como riesgos (mala clasificación)	si
Beneficios inciertos con aceptación de los riesgos No está claro si la intervención comporta más beneficios que riesgos	no
Ausencia de beneficios netos La intervención claramente no comporta más beneficios que riesgos	no

### Fuerza de la recomendación

Utilice esta tabla para calificar la fuerza de la recomendación considerando:

- El balance entre los beneficios y los riesgos: la intervención comporta tanto beneficios como riesgos.
- La calidad de la evidencia: baja
- Los valores y preferencias:
- Los costos: no evaluados directamente por los estudios.

## Anexo evaluación evidencia

### Pregunta clínica 2

**PREGUNTA:** ¿En recién nacidos de riesgo para presentar asfixia perinatal, cuál es la habilidad discriminativa de la toma de gases del cordón para el diagnóstico de asfixia perinatal?

#### Referencias:

Engle W, Laptook A, Perlman J. Acute changes in arterial carbon dioxide tension and acid–base status and early neurologic characteristics in term infants following perinatal asphyxia. *Resuscitation* 1999;42: 11–7

Gosh B, Mittal S, Kumar S. Prediction of perinatal asphyxia with nucleated red blood cells in cord blood of newborns. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003 Jun;81(3):267-71

Ingermarsson I, Herbst A, Thorngren K. Long term outcome after umbilical artery acidaemia at term birth: influence of gender and duration of fetal heart rate abnormalities. *BJOG* 1997(104): 1123-7

Da Silva S, Hennebert N, Denis R, et al. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatr* 2000;89:320-3.

Shah S, Tracy M, Smyth J. Postnatal lactate as an early predictor of short-term outcome after intrapartum asphyxia. *J Perinatol.* 2004; 24:16–20.

**Calificación global de la evidencia  
(Alta, moderada, baja, muy baja)**

<b>Evaluación de calidad</b>						
<b>Desenlace</b>	<b>No de estudios (diseño)</b>	<b>Limitaciones (sesgo)</b>	<b>Inconsistencia</b>	<b>Indirecto</b>	<b>Imprecisión</b>	<b>Sesgo de reporte</b>
Neonatos correctamente identificados con asfixia perinatal	5	(-2). Estándar de referencia no aceptado universalmente (evaluados unos con Finner y otros con Sarnat). Evidencia sesgo de verificación, sin sesgo de espectro.	No	(-1). Las pruebas diagnósticas sobre las que se emiten recomendaciones no fueron comparadas contra el mismo estándar de referencia.	(-1). IC95% amplios.	No

Serio (-1), muy serio (-2)

Alta (0); Moderada (-1); Baja (-2); Muy baja (-3)

**Calidad global de la evidencia: Muy baja**

### Balance entre los beneficios y los riesgos

Utilice esta tabla para, con base en lo consignado en la tabla 4 (Perfil GRADE de la evidencia), establecer un balance entre los beneficios y los riesgos

Clasificación	Calificación (si/no)
Beneficios netos La intervención claramente comporta más beneficios que riesgos	no
Beneficios con aceptación de los riesgos La intervención comporta tanto beneficios como riesgos (mala clasificación)	si
Beneficios inciertos con aceptación de los riesgos No está claro si la intervención comporta más beneficios que riesgos	no
Ausencia de beneficios netos La intervención claramente no comporta más beneficios que riesgos	no

### Fuerza de la recomendación

Utilice esta tabla para calificar la fuerza de la recomendación considerando:

- El balance entre los beneficios y los riesgos: la intervención comporta tanto beneficios como riesgos.
- La calidad de la evidencia: muy baja
- Los valores y preferencias:
- Los costos: no evaluados directamente por los estudios.

## Anexo evaluación evidencia

### Pregunta clínica 3

**PREGUNTA:** ¿En recién nacidos con sospecha de asfixia perinatal, cuál es la habilidad discriminativa de la ecografía transfontanelar, para el diagnóstico de compromiso neurológico por asfixia perinatal en la primera semana de vida?

#### Referencias:

Babcock DS, Ball W Jr. Postasphyxial encephalopathy in full-term infants: ultrasound diagnosis. Radiology. 1983 Aug;148(2):417-23.

Siegel MJ, Shackelford GD, Perlman JM, Fulling KH. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants: diagnosis and prognosis evaluated by ultrasound. Radiology. 1984 Aug;152(2):395-9.

#### Calificación global de la evidencia (Alta, moderada, baja, muy baja)

Evaluación de calidad						
Desenlace	No de estudios (diseño)	Limitaciones (sesgo)	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Sesgo de reporte
Neonatos correctamente identificados con compromiso neurológico por AP	2	(-1). Estándar de referencia deficiente (no es claro cómo se realizó). No evidencia sesgo de verificación o de espectro.	No	(-1). Las pruebas diagnósticas sobre las que se emiten recomendaciones no fueron comparadas contra el mismo estándar de referencia.	(-1). IC95% amplios.	No

Serio (-1), muy serio (-2)

Alta (0); Moderada (-1); Baja (-2); Muy baja (-3)

**Calidad global de la evidencia: Muy baja**

### Balance entre los beneficios y los riesgos

Utilice esta tabla para, con base en lo consignado en la tabla 4 (Perfil GRADE de la evidencia), establecer un balance entre los beneficios y los riesgos

Clasificación	Calificación (si/no)
Beneficios netos La intervención claramente comporta más beneficios que riesgos	no
Beneficios con aceptación de los riesgos La intervención comporta tanto beneficios como riesgos (mala clasificación)	si
Beneficios inciertos con aceptación de los riesgos No está claro si la intervención comporta más beneficios que riesgos	no
Ausencia de beneficios netos La intervención claramente no comporta más beneficios que riesgos	no

### Fuerza de la recomendación

Utilice esta tabla para calificar la fuerza de la recomendación considerando:

- El balance entre los beneficios y los riesgos: la intervención comporta tanto beneficios como riesgos.
- La calidad de la evidencia: muy baja
- Los valores y preferencias:
- Los costos: no evaluados directamente por los estudios.

## Anexo evaluación evidencia

### Pregunta clínica 4

**PREGUNTA:** ¿En los recién nacidos con sospecha de compromiso cardiovascular secundario a asfixia perinatal, cuál es la habilidad discriminativa de la troponina comparada con el ecocardiograma para el diagnóstico de lesión cardíaca?

#### Referencias:

Boo NY, Hafidz H, Nawawi HM, et al. Comparison of serum cardiac troponin T and creatine kinase MB isoenzyme mass concentrations in asphyxiated term infants during the first 48 h of life. *J Paediatr Child Health*. 2005 Jul;41(7):331-7.

Costa S, Zecca E, De Rosa G, et al. Is serum troponin T a useful marker of myocardial damage in newborn infants with perinatal asphyxia? *Acta Paediatr*. 2007; 96(2):181-4

Calificación global de la evidencia  
(Alta, moderada, baja, muy baja)

Evaluación de calidad						
Desenlace	No de estudios (diseño)	Limitaciones (sesgo)	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Sesgo de reporte
Neonatos correctamente identificados con compromiso cardiovascular secundario a AP	2	(-1). Evaluación no ciega de la prueba diagnóstica. No se evidencia sesgo de verificación o de espectro.	No	(-1). Las pruebas diagnósticas sobre las que se emiten recomendaciones no fueron comparadas contra el mismo estándar de referencia.	(-1). Tamaños de muestra pequeños	No

Serio (-1), muy serio (-2)

Alta (0); Moderada (-1); Baja (-2); Muy baja (-3)

**Calidad global de la evidencia: Muy baja**

### Balance entre los beneficios y los riesgos

Utilice esta tabla para, con base en lo consignado en la tabla 4 (Perfil GRADE de la evidencia), establecer un balance entre los beneficios y los riesgos

Clasificación	Calificación (si/no)
Beneficios netos La intervención claramente comporta más beneficios que riesgos	No
Beneficios con aceptación de los riesgos La intervención comporta tanto beneficios como riesgos	Si
Beneficios inciertos con aceptación de los riesgos No está claro si la intervención comporta más beneficios que riesgos	No
Ausencia de beneficios netos La intervención claramente no comporta más beneficios que riesgos	no

### Fuerza de la recomendación

Utilice esta tabla para calificar la fuerza de la recomendación considerando:

- El balance entre los beneficios y los riesgos: la intervención comporta tanto beneficios como riesgos.
- La calidad de la evidencia: muy baja
- Los valores y preferencias:
- Los costos: no evaluados directamente por los estudios.

## Anexo evaluación evidencia

### Pregunta clínica 5

**PREGUNTA:** ¿En los recién nacidos con sospecha de compromiso cardiovascular secundario a asfixia perinatal, cuál es la habilidad discriminativa de la CKMB comparada con el ecocardiograma para el diagnóstico de lesión cardíaca?

#### Referencias:

Rajakumar PS, Bhat BV, Sridhar MG, et al. Cardiac enzyme levels in myocardial dysfunction in newborns with perinatal asphyxia. Indian J Pediatr. 2008 Dec;75(12):1223-5.

#### Calificación global de la evidencia (Alta, moderada, baja, muy baja)

Evaluación de calidad						
Desenlace	No de estudios (diseño)	Limitaciones (sesgo)	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Sesgo de reporte
Neonatos correctamente identificados con compromiso cardiovascular secundario a AP	1	No evidencia de sesgo de verificación y de espectro.	No	(-1). No es claro si los resultados de la prueba justifiquen su realización.	(-2). Tamaño de muestra pequeño. No hay información sobre IC95%.	No

Serio (-1), muy serio (-2)

Alta (0); Moderada (-1); Baja (-2); Muy baja (-3)

**Calidad global de la evidencia: Muy baja**

### Balance entre los beneficios y los riesgos

Utilice esta tabla para, con base en lo consignado en la tabla 4 (Perfil GRADE de la evidencia), establecer un balance entre los beneficios y los riesgos

Clasificación	Calificación (si/no)
Beneficios netos La intervención claramente comporta más beneficios que riesgos	no
Beneficios con aceptación de los riesgos La intervención comporta tanto beneficios como riesgos	no
Beneficios inciertos con aceptación de los riesgos No está claro si la intervención comporta más beneficios que riesgos	si
Ausencia de beneficios netos La intervención claramente no comporta más beneficios que riesgos	no

### Fuerza de la recomendación

Utilice esta tabla para calificar la fuerza de la recomendación considerando:

- El balance entre los beneficios y los riesgos: No está claro si la intervención comporta más beneficios que riesgos.
- La calidad de la evidencia: muy baja
- Los valores y preferencias:
- Los costos: no evaluados directamente por los estudios.

## Anexo perfiles de evidencia Grade

### Pregunta clínica 8

**PREGUNTA:** ¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico de anticonvulsivantes (Fenobarbital, Carbamazepina, Ácido Valpróico) comparado con medidas de soporte generales (LEV, NVO, O2), en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal para prevenir parálisis cerebral a los 18 meses de vida?

#### Referencia:

Evans DJ, Levene M, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia (Review). *The Cochrane Library* 2008, Issue 4.

Question: Should Anticonvulsivantes vs Medidas de soporte generales be used for Recién nacidos asfixiados?											
Bibliography:											
Quality assessment							Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With Medidas de soporte generales	With Anticonvulsivantes		Risk with Medidas de soporte generales	Risk difference with Anticonvulsivantes (95% CI)
Parálisis cerebral (assessed with: Evaluación clínica del neurodesarrollo)											
Edit comment											
77 (3 studies) 1 a 3 years	very serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	undetected	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> <sup>1,2</sup> due to risk of bias, imprecision	14/37 (37.8%)	9/40 (22.5%)	<b>RR 0.61</b> (0.3 to 1.22)	<b>378 per 1000</b>	<b>148 fewer per 1000</b> (from 265 fewer to 83 more)

<sup>1</sup> Diferentes dosis de la intervención y diferentes esquemas de comparación

<sup>2</sup> IC amplios

## Anexo perfiles de evidencia Grade

### Pregunta clínica 9

**PREGUNTA:** ¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico de alopurinol comparado con medidas de soporte generales, en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal para prevenir parálisis cerebral a los 18 meses de vida?

### Referencia

Gunes T, Ozturk MA, Koklu E, et al. Effect of allopurinol supplementation on nitric oxide levels in asphyxiated newborns. *Pediatr Neurol.* 2007 Jan;36(1):17-24.

Question: Should Alopurinol vs Medidas de soporte generales be used for Recién nacidos con Asfixia Perinatal?											
Bibliography:											
Quality assessment							Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With Medidas de soporte generales	With Alopurinol		Risk with Medidas de soporte generales	Risk difference with Alopurinol (95% CI)
Parálisis cerebral (assessed with: Evaluación clínica neurológica con Bayley test)											
Edit comment											
50 (1 study) 12 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	undetected	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> <sup>1</sup> due to imprecision	11/25 (44%)	6/25 (24%)	<b>RR 0.55</b> (0.24 to 1.25)	<b>440 per 1000</b>	<b>198 fewer per 1000</b> (from 334 fewer to 110 more)

<sup>1</sup> IC amplios

## Anexo perfiles de evidencia Grade

### Pregunta clínica 12

**PREGUNTA:** ¿Cuál es la efectividad de la hipotermia en la prevención de mortalidad y discapacidad del neurodesarrollo en recién nacidos con asfixia perinatal a los 18 meses?

#### Referencia:

**Mortalidad:** Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ*. 2010;340:363.

**Discapacidad del neurodesarrollo:** Jacobs SE ,Hunt R, Tarnow-MordiWO, Inder TE,Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003311. DOI: 10.1002/14651858.CD003311.pub2

Question: Should Hipotermia vs Medidas de soporte generales be used in Recién nacido con Asfixia perinatal?											
Bibliography:											
Quality assessment							Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With Medidas de soporte generales	With Hipotermia		Risk with Medidas de soporte generales	Risk difference with Hipotermia (95% CI)
<b>Mortalidad (CRITICAL OUTCOME)</b>											
Edit comment											
1320 (3 studies) 18 a 22 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	undetected	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> <sup>1</sup> due to imprecision	217/660 (32.9%)	169/660 (25.6%)	<b>RR 0.78</b> (0.66 to 0.93)	<b>329 per 1000</b>	<b>72 fewer per 1000</b> (from 23 fewer to 112 fewer)
<b>Alteración del neurodesarrollo (assessed with: Evaluación clínica)</b>											
Edit comment											
336 (4 studies) 18 a 22 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	undetected	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> due to imprecision	65/154 (42.2%)	52/182 (28.6%)	<b>RR 0.68</b> (0.51 to 0.92)	<b>422 per 1000</b>	<b>135 fewer per 1000</b> (from 34 fewer to 207 fewer)

<sup>1</sup> IC amplios

## CAPÍTULO 1: Formulación de problemas – Protocolos de revisión

### Pregunta clínica 1

<b>Pregunta:</b> ¿En recién nacidos con riesgo de presentar asfixia perinatal, cuál es la habilidad discriminativa del ácido láctico para el diagnóstico de asfixia neonatal?	
<b>Tópico</b>	Pruebas diagnósticas, asfixia perinatal
<b>Usuarios</b>	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) que se enfrentan a recién nacidos con sospecha de asfixia perinatal.
<b>Escenario</b>	Unidades de cuidado intensivo neonatal de niveles 2 -3y 4 de complejidad.
<b>Población Diana</b>	Recién nacidos a término con riesgo de asfixia perinatal.
<b>Alternativas identificadas</b>	-Manejo expectante, observación al lado de la madre -Gases arteriales post-parto y decidir, si está normal pasa con la madre -Observar 12 horas hospitalizado, no gases arteriales -Observar 12 horas, con gases iniciales. Hospitalizar e iniciar manejo para asfixia
<b>Desenlaces</b>	Características operativas (sensibilidad y especificidad)
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Para la búsqueda de guías de práctica clínica se utilizaron diferentes estrategias según la base de datos consultada, sin encontrar hasta el momento ninguna guía que responda a las preguntas planteadas en el presente proyecto. Ante la dificultad de conseguir guías que fueran adaptables a nuestro contexto, se procedió a la búsqueda de estudios primarios para generar recomendaciones de novo según la evidencia disponible.	
<b>Búsqueda de evidencia</b>	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver

	<p>tabla).</p> <p>Criterios de inclusión y exclusión:</p> <p>Población: recién nacidos con sospecha de asfixia perinatal.</p> <p>Tipo de estudios: Se excluyeron estudios con menos de 5 casos o aquellos que incluían niños con malformaciones mayores, anormalidades cromosómicas o sepsis, estudios en idiomas diferentes al español o inglés.</p> <p>Desenlaces: Características operativas de las pruebas de interés.</p> <p>Tipo de estudio: estudios de pruebas diagnósticas o experimentos clínicos aleatorizados. No se incluyeron tampoco estudios en idiomas diferentes de inglés y español.</p>
Selección de estudios	<p>A partir de los resultados de la búsqueda se encontraron 92 artículos. . Con la base de datos de las referencias, al menos dos revisores seleccionaron estudios inicialmente por el título y luego por la revisión de los resúmenes, recuperando aquellos que potencialmente cumplían con los criterios de inclusión que permitieran responder a la pregunta: neonatos a término con sospecha de asfixia perinatal, con muestra de lactato de cordón umbilical, y la presencia o no de encefalopatía hipóxico isquémica (EHI), que permitieran la generación de tablas de 2 X 2 (verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos, falsos negativos).De los 9 estudios evaluados, se excluyeron 6, incluyendo 3 estudios observaciones, la mayoría retrospectivos, con muestras pequeñas.</p>
Información adicional	<p>Tablas de evidencia</p>

<b>Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 1</b>				
<b>Fecha de búsqueda</b>	<b>Base de Datos</b>	<b>Estrategia (términos)</b>	<b>Tipo de artículo y límites</b>	<b>Período buscado</b>
7/10/2011	Cochrane Central	Birth Asphyxia (all text) AND newborn (all text) AND lactic acid(all text)	Cochrane Reviews	Incepción –octubre 2011

7/10/2011	EMBASE	<p>#1. Filtro pruebas diagnósticas GAI RN</p> <p>#2. Lactate (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology)</p> <p>#3. Lactic Acid (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology)</p> <p>#4: #2 OR #3</p> <p>#5: #1 AND #4</p>	<p>1991-2012</p> <p>Humans</p> <p>With abstract</p> <p>Fetus: second/third trimester</p> <p>Newborn: up to 1 month</p> <p>MEDLINE y EMBASE</p>	1991–octubre 2011
-----------	--------	--	--	-------------------

### Pregunta clínica 2

<b>Pregunta:</b> ¿En recién nacidos de riesgo para presentar asfixia perinatal, cuál es la habilidad discriminativa de la toma de gases del cordón para el diagnóstico de asfixia perinatal?	
<b>Tópico</b>	Pruebas diagnósticas, asfixia perinatal
<b>Usuarios</b>	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) que se enfrentan a recién nacidos con sospecha de asfixia perinatal.
<b>Escenario</b>	Unidades de cuidado intensivo neonatal de niveles 2 -3 y 4 de complejidad.
<b>Población Diana</b>	Recién nacidos a término con riesgo de asfixia perinatal.
<b>Alternativas identificadas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Manejo expectante, observación al lado de la madre</li> <li>-Gases arteriales post-parto y decidir, si está normal pasa con la madre</li> <li>-Observar 12 horas hospitalizado, no gases arteriales</li> </ul>

	-Observar 12 horas, con gases iniciales. Hospitalizar e iniciar manejo para asfixia
<b>Desenlaces</b>	Características operativas (sensibilidad y especificidad)
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Para la búsqueda de guías de práctica clínica se utilizaron diferentes estrategias según la base de datos consultada, sin encontrar hasta el momento ninguna guía que responda a las preguntas planteadas en el presente proyecto. Ante la dificultad de conseguir guías que fueran adaptables a nuestro contexto, se procedió a la búsqueda de estudios primarios para generar recomendaciones de novo según la evidencia disponible.	
<b>Búsqueda de evidencia</b>	<p>Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla).</p> <p>Criterios de inclusión y exclusión:</p> <p>Población: recién nacidos con sospecha de asfixia perinatal.</p> <p>Tipo de estudios: Se excluyeron estudios con menos de 5 casos o aquellos que incluían niños con malformaciones mayores, anomalías cromosómicas o sepsis, estudios en idiomas diferentes al español o inglés.</p> <p>Desenlaces: Características operativas de las pruebas de interés.</p> <p>Tipo de estudio: estudios de pruebas diagnósticas o experimentos clínicos aleatorizados. No se incluyeron tampoco estudios en idiomas diferentes de inglés y español.</p>
<b>Selección de estudios</b>	<p>A partir de los resultados de la búsqueda se encontraron 240 artículos. Los artículos completos fueron evaluados por pares metodológicos, extrayéndose información acerca de la calidad del estudio (utilizando la herramienta SIGN), características operativas y conclusiones. Las dificultades en la extracción de la información fueron resueltas por la evaluación por los revisores.</p> <p>Dentro de los estudios evaluados se recuperó un metanálisis (6) que evaluó la asociación entre el pH de sangre de cordón umbilical y desenlaces a largo plazo, encontrando 51 artículos y un total de 481.753 neonatos.</p>
<b>Información adicional</b>	Tablas de evidencia

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 2						
Fecha de búsqueda	Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/ preseleccionados
21/10/2011	Cochrane Central	Birth Asphyxia (all text) AND newborn (all text) AND blood gas analysis(all text)	Cochrane Reviews	Incepción – octubre 2011	0/2	0/0 Intervención intraparto.
21/10/2011	EMBASE	#1. Newborn (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology) #2. Neonate (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology) #3. #1 OR #2 #4. Blood gas analysis (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology) #5. Cord NEXT/1 (pH* OR pO2* OR pCO2* OR HCO3*) #6. (Base OR Basis) NEXT/1 excess* #7. #4 OR #5 OR #6	1991-2012  Humans  With abstract  MEDLINE-EMBASE	1991- octubre 2011	24/234	1/24 No pertinencia.

		<p>#8. #3 AND #7</p> <p>#9. Perinatal asphyxia (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology)</p> <p>#10. #8 AND #9</p> <p>#11. Filtro pruebas diagnósticas GAI RN</p> <p>#12. #10 AND # 11</p>				
--	--	--	--	--	--	--

### Pregunta clínica 3

<p><b>Pregunta:</b> ¿En recién nacidos con sospecha de asfixia perinatal, cuál es la habilidad discriminativa de la ecografía transfontanelar, para el diagnóstico de compromiso neurológico por asfixia perinatal en la primera semana de vida?</p>	
<b>Tópico</b>	Pruebas diagnósticas, asfixia perinatal
<b>Usuarios</b>	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) que se enfrentan a recién nacidos con sospecha de compromiso neurológico secundario a asfixia perinatal.
<b>Escenario</b>	Unidades de cuidado intensivo neonatal de niveles 2 -3 y 4 de complejidad , en donde se encuentre disponible un ecógrafo con un operador entrenado.
<b>Población</b>	Recién nacidos a término con riesgo de compromiso neurológico secundario a asfixia perinatal.

<b>Diana</b>	
<b>Alternativas identificadas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Observación clínica</li> <li>-Realizar ecografía transfontanelar en la primera semana de vida</li> <li>-Realizar Tomografía axial computarizada cerebral</li> <li>-Realizar Resonancia Cerebral Magnética</li> </ul>
<b>Desenlaces</b>	Características operativas (sensibilidad y especificidad)
<p>Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Para la búsqueda de guías de práctica clínica se utilizaron diferentes estrategias según la base de datos consultada, sin encontrar hasta el momento ninguna guía que responda a las preguntas planteadas en el presente proyecto. Ante la dificultad de conseguir guías que fueran adaptables a nuestro contexto, se procedió a la búsqueda de estudios primarios para generar recomendaciones de novo según la evidencia disponible.</p>	
<b>Búsqueda de evidencia</b>	<p>Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla).</p> <p>Criterios de inclusión y exclusión:</p> <p>Población: recién nacidos con sospecha de compromiso neurológico secundario a asfixia perinatal.</p> <p>Tipo de estudios: Se excluyeron estudios con menos de 5 casos o aquellos que incluían niños con malformaciones mayores, anormalidades cromosómicas o sepsis, estudios en idiomas diferentes al español o inglés.</p> <p>Desenlaces: Características operativas de las pruebas de interés.</p> <p>Tipo de estudio: estudios de pruebas diagnósticas o experimentos clínicos aleatorizados. No se incluyeron tampoco estudios en idiomas diferentes de inglés y español.</p>
<b>Selección de estudios</b>	<p>A partir de los resultados de la búsqueda se encontraron 27 artículos. Los artículos completos fueron evaluados por pares metodológicos, extrayéndose información acerca de la calidad del estudio (utilizando la herramienta SIGN), características operativas y conclusiones. Las dificultades en la extracción de la información fueron resueltas por la evaluación por los revisores.</p>

	Se evaluaron dos estudios, el primero (Babcock), se trata de una revisión retrospectiva (1978-1982) en la unidad neonatal del hospital de niños de Cincinnati y el segundo estudio (Siegel), es un estudio retrospectivo de casos y controles (1981-1983), realizado en Washington University.
<b>Información adicional</b>	Tablas de evidencia

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 3						
Fecha de búsqueda	Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/ preseleccionados
28/10/2011	EMBASE	#1. Filtro pruebas diagnósticas GAI R.N #2. Newborn (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology) #3. Neonate (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology) #4. #2 OR #3 #5. Echoencephalography (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology) #6. Hypoxic ischemic encephalopathy (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred	1991-2012  Humans  With abstract	1991- octubre 2011	2/5	0/2 No pertinencia.

		terminology) #7. #1 AND #4 AND #5 AND #6				
28/10/2011	Cochrane	#1. Birth Asphyxia #2. Cranial Ultrasound #3. #1 AND #2	No limits	Incepció n- 2011	0/13	0/0
28/10/2011	MEDLINE	#1. Asphyxia Neonatorum [Mesh] #2. Echoencephalography [Mesh] #3. Hypoxia-Ischemia, Brain [Mesh] #4. #1 AND #2 AND #3	Humans  1991-2011	1991- 2011	1/9	0/1

#### Pregunta clínica 4

<b>Pregunta:</b> ¿En los recién nacidos con sospecha de compromiso cardiovascular secundario a asfixia perinatal, cuál es la habilidad discriminativa de la troponina comparada con el ecocardiograma para el diagnóstico de lesión cardíaca?	
<b>Tópico</b>	Pruebas diagnósticas, asfixia perinatal
<b>Usuarios</b>	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) que se enfrentan a recién nacidos con sospecha de compromiso miocárdico secundario a asfixia perinatal.
<b>Escenario</b>	Unidades de cuidado intensivo neonatal de niveles 2 -3 y 4 de complejidad.
<b>Población Diana</b>	Recién nacidos a término con riesgo de compromiso miocárdico secundario a asfixia perinatal.
<b>Alternativas identificadas</b>	-Monitorización cardíaca continua -Toma de ecocardiograma -Tomar ecocardiograma y CKMB -Tomar ecocardiograma y troponina

	-Tomar ecocardiograma, CKMB y troponina
<b>Desenlaces</b>	Características operativas (sensibilidad y especificidad)
<p>Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Para la búsqueda de guías de práctica clínica se utilizaron diferentes estrategias según la base de datos consultada, sin encontrar hasta el momento ninguna guía que responda a las preguntas planteadas en el presente proyecto. Ante la dificultad de conseguir guías que fueran adaptables a nuestro contexto, se procedió a la búsqueda de estudios primarios para generar recomendaciones de novo según la evidencia disponible.</p>	
<b>Búsqueda de evidencia</b>	<p>Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla).</p> <p>Criterios de inclusión y exclusión:</p> <p>Población: recién nacidos con sospecha de compromiso miocárdico secundario a asfixia perinatal.</p> <p>Tipo de estudios: Se excluyeron estudios con menos de 5 casos o aquellos que incluían niños con malformaciones mayores, anomalías cromosómicas o sepsis, estudios en idiomas diferentes al español o inglés.</p> <p>Desenlaces: Características operativas de las pruebas de interés.</p> <p>Tipo de estudio: estudios de pruebas diagnósticas o experimentos clínicos aleatorizados. No se incluyeron tampoco estudios en idiomas diferentes de inglés y español.</p>
<b>Selección de estudios</b>	<p>A partir de los resultados de la búsqueda se encontraron 45 artículos. Los artículos completos fueron evaluados por pares metodológicos, extrayéndose información acerca de la calidad del estudio (utilizando la herramienta SIGN), características operativas y conclusiones. Las dificultades en la extracción de la información fueron resueltas por la evaluación por los revisores.</p> <p>Se evaluaron dos estudios, el primero (Boo), fue un estudio de cohorte prospectivo (1999 a 2002) y el segundo estudio (Costa), de cohorte prospectivo, en Italia (2003-2004).</p>
<b>Información adicional</b>	Tablas de evidencia

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 4						
Fecha de búsqueda	Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/ preseleccionados
01/11/2011	EMBASE	#1. Birth Asphyxia (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology) #2. Troponin (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology) #3. #1AND #2	1991-2012  Humans  With abstract	1991-2011	6/19	3/6 No pertinencia.
01/11/2011	Medline	#1. Asphyxia neonatorum [MESH] #2 Troponin [MESH] #3. #1 AND #2	Humans 1991-2011	1991-2011	7/26	4/7
01/11/2011	Cochrane central	Birth Asphyxia (all text) AND Troponin (all text)	Cochrane Reviews	Incepción - noviembre 2011	0/3	0/0

## Pregunta clínica 5

<b>Pregunta:</b> ¿En los recién nacidos con sospecha de compromiso cardiovascular secundario a asfixia perinatal, cuál es la habilidad discriminativa de la CKMB comparada con el ecocardiograma para el diagnóstico de lesión cardíaca?	
<b>Tópico</b>	Pruebas diagnósticas, asfixia perinatal
<b>Usuarios</b>	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) que se enfrentan a recién nacidos con sospecha de compromiso miocárdico secundario a asfixia perinatal.
<b>Escenario</b>	Unidades de cuidado intensivo neonatal de niveles 2 -3 y 4 de complejidad.
<b>Población Diana</b>	Recién nacidos a término con riesgo de compromiso miocárdico secundario a asfixia perinatal.
<b>Alternativas identificadas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Monitorización cardíaca continua</li> <li>-Toma de ecocardiograma</li> <li>-Tomar ecocardiograma y CKMB</li> <li>-Tomar ecocardiograma y troponina</li> <li>-Tomar ecocardiograma, CKMB y troponina</li> </ul>
<b>Desenlaces</b>	Características operativas (sensibilidad y especificidad)
<p>Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Para la búsqueda de guías de práctica clínica se utilizaron diferentes estrategias según la base de datos consultada, sin encontrar hasta el momento ninguna guía que responda a las preguntas planteadas en el presente proyecto. Ante la dificultad de conseguir guías que fueran adaptables a nuestro contexto, se procedió a la búsqueda de estudios primarios para generar recomendaciones de novo según la evidencia disponible.</p>	
<b>Búsqueda de evidencia</b>	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla).

	<p>Criterios de inclusión y exclusión:</p> <p>Población: recién nacidos con sospecha de compromiso miocárdico secundario a asfixia perinatal.</p> <p>Tipo de estudios: Se excluyeron estudios con menos de 5 casos o aquellos que incluían niños con malformaciones mayores, anormalidades cromosómicas o sepsis, estudios en idiomas diferentes al español o inglés.</p> <p>Desenlaces: Características operativas de las pruebas de interés.</p> <p>Tipo de estudio: estudios de pruebas diagnósticas o experimentos clínicos aleatorizados. No se incluyeron tampoco estudios en idiomas diferentes de inglés y español.</p>
<b>Selección de estudios</b>	<p>A partir de los resultados de la búsqueda se encontraron 45 artículos. Los artículos completos fueron evaluados por pares metodológicos, extrayéndose información acerca de la calidad del estudio (utilizando la herramienta SIGN), características operativas y conclusiones. Las dificultades en la extracción de la información fueron resueltas por la evaluación por los revisores.</p> <p>Se evaluó un estudio de cohorte prospectivo (Rajakumar, 2008) realizado en la India .</p>
<b>Información adicional</b>	Tablas de evidencia

<b>Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 5</b>						
<b>Fecha de búsqueda</b>	<b>Base de Datos</b>	<b>Estrategia (términos)</b>	<b>Tipo de artículo y límites</b>	<b>Período buscado</b>	<b>Preseleccionados /Encontrados</b>	<b>En Tabla/ preseleccionados</b>
09/11/2011	EMBASE	#1. Perinatal Asphyxia(Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology) #2. Creatine Kinase (Map to preferred	1991-2012  Humans  With abstract	1991-2011	4/17	

		terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology) #3. Creatine Kinase MB (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology) #4. #2 OR #3 #5. #1 AND #4				
01/11/2011	Medline	#1. Asphyxia neonatorum [MESH] #2 Creatine Kinase [MESH] #3. #1 AND #2	Humans 1991-2011	1991-2011	5/28	
01/11/2011	Cochrane central	Birth Asphyxia (all text) AND creatine kinase(all text)	Cochrane Reviews	Incepción - noviembre 2011	0/2	0/0

### Pregunta clínica 6

<b>Pregunta:</b> Cuál es la alternativa ideal para seguimiento y diagnóstico de falla multisistémica secundaria, en los siguientes grupos: -Recién nacidos con factores de riesgo prenatales para asfixia perinatal -Recién nacidos sin factores de riesgo prenatales pero con trastorno adaptativo y que no cumplió criterios para asfixia.	
<b>Tópico</b>	Pruebas diagnósticas, asfixia perinatal
<b>Usuarios</b>	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) que se enfrentan a recién nacidos con sospecha de asfixia perinatal.

<b>Escenario</b>	Unidades de cuidado intensivo neonatal de niveles 2 -3 y 4 de complejidad.
<b>Población Diana</b>	Recién nacidos a término con sospecha asfixia perinatal.
<b>Alternativas identificadas</b>	-Hospitalizar a todo recién nacido con sospecha de asfixia (24 o 72 horas) -Observación clínica por 24 horas al lado de la madre -Realizar paraclínicos con el fin de evaluar compromiso multiorgánico a pesar de estudios iniciales que no confirman asfixia para decidir hospitalización
<b>Desenlaces</b>	Identificación temprana de falla multiorganica
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Para la búsqueda de guías de práctica clínica se utilizaron diferentes estrategias según la base de datos consultada, sin encontrar hasta el momento ninguna guía que responda a las preguntas planteadas en el presente proyecto. Ante la dificultad de conseguir guías que fueran adaptables a nuestro contexto, se procedió a la búsqueda de estudios primarios para generar recomendaciones de novo según la evidencia disponible.	
<b>Búsqueda de evidencia</b>	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: recién nacidos con sospecha de compromiso multiorgánico secundario a asfixia perinatal. Tipo de estudios: Se excluyeron estudios con menos de 5 casos o aquellos que incluían niños con malformaciones mayores, anormalidades cromosómicas o sepsis, estudios en idiomas diferentes al español o inglés. Desenlaces: Identificación temprana de falla multiorganica Tipo de estudio: estudios de pruebas diagnósticas o experimentos clínicos aleatorizados. No se incluyeron tampoco estudios en idiomas diferentes de inglés y español.
<b>Selección de estudios</b>	A partir de los resultados de la búsqueda se encontraron 45 artículos. Los artículos completos fueron evaluados por pares metodológicos, extrayéndose información acerca de la calidad del estudio (utilizando la herramienta SIGN), características

	operativas y conclusiones. Se encontraron 619 artículos de los cuales se preseleccionaron 33, sin embargo todos los estudios evaluados se excluyeron teniendo en cuenta que las pruebas realizadas se tomaron en pacientes con asfixia documentada o en pacientes con otras comorbilidades como prematuridad. Además de lo anterior, los estudios evaluados no incluían desenlaces de interés. Por lo anterior se consideró que esto no era relevante para responder esta pregunta.
<b>Información adicional</b>	Tablas de evidencia

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	Incluidos/ preseleccionados
<b>Guías de Práctica Clínica</b>					
SUMSearch 2 (NGC, DARE, Medline)	GLAD: ("guideline*" OR "recommendation*" OR "practice guideline*") AND ("asphyxia neonatorum"[MeSH Terms] OR ("asphyxia"[All Fields] AND "neonatorum"[All Fields])	Guías	Incepción – Enero 2012	3/19	0/3
GIN	"birth asphyxia" OR newborn OR "neonatal asphyxia"	Guías	Incepción – Enero 2012	0/89	0/0
Trip Database	(perinatal OR neonatal) AND (asphyxia) Filter: guidelines, Evidence-based synopsis Synonyms used: asphyxia neonatal neo-natal neonate neonates neonatology new born newborn new-born newborns perinatal perinatal suffocate suffocating suffocation	Guías	Incepcion Enero 2012	5/332	0/5
Medline	"asphyxia neonatorum"[Mesh] AND ("Evidence-	Guías	Incepción –	5/21	0/5

	Based Practice"[Mesh] OR ("Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline"[Publication Type])) OR "asphyxia neonatorum"[MeSH Major Topic] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR Guideline[ptyp]))		Enero 2012		
Embase (incluye medline)	'perinatal asphyxia'/exp AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND 'practice guideline'/exp	Guías	Incepción – Enero 2012	6/36	0/6
Total Guías					0/19
<b>Revisiones sistemáticas</b>					
Cochrane Central	MeSH descriptor asphyxia neonatorum	Cochrane Reviews	Incepción – Enero 2012	0/7	0/0
Cochrane Central	MeSH descriptor asphyxia neonatorum	Other reviews	Incepción – Enero 2012	2/3	0/2
Embase (incluye medline)	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' AND [1974-2012]/py OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (systematic NEAR/1 (review? OR overview?) AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py OR (cancerlit:ab AND [1974-2012]/py OR	Revisiones sistemáticas (sensible)	Incepción – Enero 2012	8/33	0/8

	(cochrane:ab AND [1974-2012]/py) OR (embase:ab AND [1974-2012]/py) OR (psychlit:ab OR psyclit:ab AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py OR ((reference NEXT/1 list*):ab AND [1974-2012]/py OR (bibliograph*:ab AND [1974-2012]/py) OR ((hand NEXT/1 search*):ab AND [1974- 2012]/py) OR ((manual NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py) OR ((relevant NEXT/1 journal*):ab AND [1974-2012]/py) AND [1974- 2012]/py) OR ('data extraction':ab AND [1974- 2012]/py OR ('selection criteria':ab AND [1974- 2012]/py) AND [review]/lim NOT [editorial]/lim NOT [letter]/lim NOT ([animals]/lim NOT ([animals]/lim AND [humans]/lim)) AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py AND 'perinatal asphyxia'/exp AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim				
Medline	systematic[sb] AND "asphyxia neonatorum"[Mesh]	Clinical queries – Systematic reviews	Incepción – Enero 2012	2/69	0/2
Trip Database	Filtro revisiones	Reviews	Incepción – Enero 2012	2/10	0/2

## Pregunta clínica 7

<p><b>Pregunta:</b> ¿Cuál es la efectividad de la hiperventilación comparado con ventilación con parámetros convencionales en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal, para evitar la mortalidad en las primeras 72 horas de vida?</p>	
<b>Tópico</b>	Tratamiento, asfixia perinatal
<b>Usuarios</b>	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) que se enfrentan al manejo de recién nacidos asfixia perinatal.
<b>Escenario</b>	Unidades de cuidado intensivo neonatal de niveles 2 -3 y 4 de complejidad.
<b>Población Diana</b>	Recién nacidos a término con asfixia perinatal.
<b>Alternativas identificadas</b>	Manejo ventilatorio con hiperventilación No uso de hiperventilación: niveles de CO2 fisiológicos
<b>Desenlaces</b>	Mortalidad en las primeras 72 horas de vida
<p>Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Para la búsqueda de guías de práctica clínica se utilizaron diferentes estrategias según la base de datos consultada, sin encontrar hasta el momento ninguna guía que responda a las preguntas planteadas en el presente proyecto. Ante la dificultad de conseguir guías que fueran adaptables a nuestro contexto, se procedió a la búsqueda de estudios primarios para generar recomendaciones de novo según la evidencia disponible.</p>	
<b>Búsqueda de evidencia</b>	<p>Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla).</p> <p>Criterios de inclusión y exclusión:</p> <p>Población: recién nacidos con asfixia perinatal.</p> <p>Tipo de estudios: Se excluyeron estudios con menos de 5 casos o aquellos que incluían niños con malformaciones mayores, anormalidades cromosómicas o sepsis, estudios en idiomas diferentes al español o inglés.</p> <p>Desenlaces: Mortalidad en las primeras 72 horas de vida.</p>

	Tipo de estudio: Revisiones sistemáticas, experimentos clínicos controlados. No se incluyeron estudios en idiomas diferentes de inglés y español.
<b>Selección de estudios</b>	<p>A partir de los resultados de la búsqueda se encontraron 12 artículos. Los artículos completos fueron evaluados por pares metodológicos, extrayéndose información acerca de la calidad del estudio (utilizando la herramienta SIGN), características operativas y conclusiones. Las dificultades en la extracción de la información fueron resueltas por la evaluación por los revisores.</p> <p>Se encontró solamente una referencia respecto a estrategias ventilatorias en el recién nacido con sospecha de asfixia (Levene). Por la brevedad del texto no puede realizarse evaluación de calidad ni como estudio original ni como revisión sistemática.</p>
<b>Información adicional</b>	Tablas de evidencia

<b>Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 6</b>						
<b>Fecha de búsqueda</b>	<b>Base de Datos</b>	<b>Estrategia (términos)</b>	<b>Tipo de artículo y límites</b>	<b>Período buscado</b>	<b>Preseleccionados /Encontrados</b>	<b>En Tabla/ preseleccionados</b>
10/01/12	Cochrane Library	1. Asphyxia Neonatorum 2. Hyperventilation 3. #1 AND #2	No límites	Incepción - 2012	0/0	0/0
19/12/11	MEDLINE	#1. Asphyxia neonatorum [MESH] #2. Hyperventilation[MESH] #3. #1 AND #2.	Humans 1991-2012	1991-2012	1/15	0/0
19/12/11	EMBASE	#1. Perinatal Asphyxia (Map to	Humans	1991-	0/2	0/0

	<p>preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology)</p> <p>#2. Hyperventilation (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology)</p> <p>#3. #1 AND #2</p>	1991-2012	2012		
--	---	-----------	------	--	--

### Pregunta clínica 8

<b>Pregunta:</b>	
¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico de los antagonistas de opioides comparado con medidas de soporte generales (LEV, NVO, O2), en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal, para evitar la mortalidad y parálisis cerebral a los 18 meses de vida?	
<b>Tópico</b>	Tratamiento, asfixia perinatal
<b>Usuarios</b>	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) que se enfrentan al manejo de recién nacidos asfixia perinatal.
<b>Escenario</b>	Unidades de cuidado intensivo neonatal de niveles 2 -3 y 4 de complejidad.
<b>Población Diana</b>	Recién nacidos a término con asfixia perinatal.
<b>Alternativas identificadas</b>	<p>Manejo convencional (oxígeno, líquidos endovenosos, ayuno)</p> <p>Manejo convencional más Naloxona</p> <p>Manejo con hipotermia</p>
<b>Desenlaces</b>	Muerte

	<p>Alteraciones neurológicas mayores (parálisis cerebral)</p> <p>Alteraciones neurológicas menores (trastornos conductuales y del desarrollo, cognitivos, crisis convulsivas, trastornos sensoriales)</p>
<p>Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Para la búsqueda de guías de práctica clínica se utilizaron diferentes estrategias según la base de datos consultada, sin encontrar hasta el momento ninguna guía que responda a las preguntas planteadas en el presente proyecto. Ante la dificultad de conseguir guías que fueran adaptables a nuestro contexto, se procedió a la búsqueda de estudios primarios para generar recomendaciones de novo según la evidencia disponible.</p>	
<p><b>Búsqueda de evidencia</b></p>	<p>Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla).</p> <p>Criterios de inclusión y exclusión:</p> <p>Población: recién nacidos con asfixia perinatal.</p> <p>Tipo de estudios: Se excluyeron estudios con menos de 5 casos o aquellos que incluían niños con malformaciones mayores, anomalías cromosómicas o sepsis, estudios en idiomas diferentes al español o inglés.</p> <p>Desenlaces: Muerte, Alteraciones neurológicas mayores (parálisis cerebral)</p> <p>Alteraciones neurológicas menores (trastornos conductuales y del desarrollo, cognitivos, crisis convulsivas, trastornos sensoriales)</p> <p>Tipo de estudio: Revisiones sistemáticas, experimentos clínicos controlados. No se incluyeron estudios en idiomas diferentes de inglés y español.</p>
<p><b>Selección de estudios</b></p>	<p>A partir de los resultados de la búsqueda se encontraron 12 artículos. Los artículos completos fueron evaluados por pares metodológicos, extrayéndose información acerca de la calidad del estudio (utilizando la herramienta SIGN), características operativas y conclusiones. Las dificultades en la extracción de la información fueron resueltas por la evaluación por los revisores.</p> <p>Se recuperó un metanálisis, McGuire el cual no evaluó nuestros desenlaces de interés (muerte y parálisis cerebral a 18</p>

	meses). No recuperamos otras revisiones sistemáticas o experimentos clínicos controlados que cumplieran con los criterios de inclusión planteados.
<b>Información adicional</b>	Tablas de evidencia

<b>Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 7</b>						
<b>Fecha de búsqueda</b>	<b>Base de Datos</b>	<b>Estrategia (términos)</b>	<b>Tipo de artículo y límites</b>	<b>Período buscado</b>	<b>Preseleccionados /Encontrados</b>	<b>En Tabla/ preseleccionados</b>
27/02/12	Cochrane Library	1. Neonatal asphyxia 2. Perinatal asphyxia 3. #1 OR #2 4.Narcotic Antagonists [MESH]	No limits	Incepción - 2012	1/1	0/1
27/02/12	MEDLINE	1. Asphyxia neonatorum 2. Narcotic Antagonists [MESH] 3. #1 AND #2	Humans 1991-2011	1991-2011	1/2	0/1
27/02/12	EMBASE	#1. Perinatal asphyxia (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology)	Humans 1991-2012	1991-2012	1/9	0/1

		#2. Opiate antagonist (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology)				
		#3. #1 AND #2				

### Pregunta clínica 9

<b>Pregunta:</b> ¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico de anticonvulsivantes (Fenobarbital, Carbamazepina, Ácido Valpróico) comparado con medidas de soporte generales (LEV, NVO, O2), en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal para prevenir parálisis cerebral a los 18 meses de vida?	
<b>Tópico</b>	Tratamiento, asfixia perinatal
<b>Usuarios</b>	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) que se enfrentan al manejo de recién nacidos asfixia perinatal.
<b>Escenario</b>	Unidades de cuidado intensivo neonatal de niveles 2 -3 y 4 de complejidad.
<b>Población Diana</b>	Recién nacidos a término con asfixia perinatal.
<b>Alternativas identificadas</b>	Administración profiláctica de fenobarbital No administración
<b>Desenlaces</b>	Alteraciones neurológicas mayores (parálisis cerebral) a los 18 meses de vida
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Para la búsqueda de guías de práctica clínica se utilizaron diferentes estrategias según la base de datos consultada, sin encontrar hasta el momento ninguna guía que responda a las preguntas planteadas en el presente proyecto. Ante la dificultad de conseguir guías que fueran adaptables a nuestro contexto, se procedió a la búsqueda de estudios primarios para generar	

recomendaciones de novo según la evidencia disponible.	
<b>Búsqueda de evidencia</b>	<p>Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla).</p> <p>Criterios de inclusión y exclusión:</p> <p>Población: recién nacidos con asfixia perinatal.</p> <p>Tipo de estudios: Se excluyeron estudios con menos de 5 casos o aquellos que incluían niños con malformaciones mayores, anomalías cromosómicas o sepsis, estudios en idiomas diferentes al español o inglés.</p> <p>Desenlaces: Alteraciones neurológicas mayores (parálisis cerebral) a los 18 meses de vida</p> <p>Tipo de estudio: Revisiones sistemáticas, experimentos clínicos controlados. No se incluyeron estudios en idiomas diferentes de inglés y español.</p>
<b>Selección de estudios</b>	<p>A partir de los resultados de la búsqueda se encontraron 42 artículos. Los artículos completos fueron evaluados por pares metodológicos, extrayéndose información acerca de la calidad del estudio (utilizando la herramienta SIGN), características operativas y conclusiones. Las dificultades en la extracción de la información fueron resueltas por la evaluación por los revisores.</p> <p>Se recuperó un metanálisis que evaluó el efecto de administrar terapia anticonvulsiva en la primera semana de vida de neonatos a término con asfixia perinatal (AP), en las muertes, el retardo severo del neurodesarrollo <math>\geq 12</math> meses de vida, y/o la prevención de convulsiones. Se recuperaron siete ensayos randomizados o cuasi randomizados que cumplieron los criterios de inclusión. Solo tres de ellos (ensayos clínicos controlados) evaluaron el retardo severo del neurodesarrollo.</p>
<b>Información adicional</b>	Tablas de evidencia

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 8						
Fecha de búsqueda	Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/ preseleccionados
10/01/12	MEDLINE	"Asphyxia Neonatorum"[Mesh] AND "Anticonvulsants"[Mesh]	Límites: 1991-2012, Humans	1991/2012	2/25	1/2
10/01/12	MEDLINE	Asphyxia Neonatorum"[Mesh] AND "Anticonvulsants"[Mesh] AND "Cerebral Palsy"[Mesh]	Límites: 1991-2012, Humans	1991/2012	0/4	0/0
10/01/12	EMBASE	#1. Perinatal asphyxia (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology)  #2. Anticonvulsive agent (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology)  #3. Cerebral palsy (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology)  #1 AND #2 AND #3	1991-2012  Humans  With abstract	1991/2012	0/13	0/0

10/01/12	Cochrane	Asphyxia neonatorum AND Anticonvulsants	No límites	Incepción- 2012	1/1	1/1
----------	----------	--	------------	--------------------	-----	-----

### Pregunta clínica 10

<b>Pregunta:</b> ¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico de alopurinol comparado con medidas de soporte generales, en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal para prevenir parálisis cerebral a los 18 meses de vida?	
<b>Tópico</b>	Tratamiento, asfixia perinatal
<b>Usuarios</b>	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) que se enfrentan al manejo de recién nacidos asfixia perinatal.
<b>Escenario</b>	Unidades de cuidado intensivo neonatal de niveles 2 -3 y 4 de complejidad.
<b>Población Diana</b>	Recién nacidos a término con asfixia perinatal.
<b>Alternativas identificadas</b>	Administración profiláctica de alopurinol No administración
<b>Desenlaces</b>	Alteraciones neurológicas mayores (parálisis cerebral) a los 18 meses de vida
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Para la búsqueda de guías de práctica clínica se utilizaron diferentes estrategias según la base de datos consultada, sin encontrar hasta el momento ninguna guía que responda a las preguntas planteadas en el presente proyecto. Ante la dificultad de conseguir guías que fueran adaptables a nuestro contexto, se procedió a la búsqueda de estudios primarios para generar recomendaciones de novo según la evidencia disponible.	
<b>Búsqueda de evidencia</b>	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla).

	<p>Criterios de inclusión y exclusión:</p> <p>Población: recién nacidos con asfixia perinatal.</p> <p>Tipo de estudios: Se excluyeron estudios con menos de 5 casos o aquellos que incluían niños con malformaciones mayores, anormalidades cromosómicas o sepsis, estudios en idiomas diferentes al español o inglés.</p> <p>Desenlaces: Alteraciones neurológicas mayores (parálisis cerebral) a los 18 meses de vida</p> <p>Tipo de estudio: Revisiones sistemáticas, experimentos clínicos controlados. No se incluyeron estudios en idiomas diferentes de inglés y español.</p>
<b>Selección de estudios</b>	<p>A partir de los resultados de la búsqueda se encontraron 50 artículos. . Los artículos completos fueron evaluados por pares metodológicos, extrayéndose información acerca de la calidad del estudio (utilizando la herramienta SIGN), características operativas y conclusiones. Las dificultades en la extracción de la información fueron resueltas por la evaluación por los revisores.</p> <p>Se identificaron 9 estudios que abordaban la pregunta, excluyendo 8 . Se recuperó un metanálisis cuyo objetivo fue determinar el efecto del alopurinol sobre la mortalidad y morbilidad en los recién nacidos con sospecha de encefalopatía hipóxico-isquémica. Solo 1 estudio (Gunes 2007) evaluó cuadriplejía severa.</p>
<b>Información adicional</b>	<p>Tablas de evidencia</p>

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 9						
Fecha de búsqueda	Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/ preseleccionados
31/01/12	Cochrane Library	1. Neonatal asphyxia 2. Perinatal asphyxia 3. #1 OR #2 4. Allopurinol [MESH]	No limits	Incepción - 2012	1/11	
31/01/12	MEDLINE	1. Asphyxia Neonatorum [Mesh] 2. Allopurinol [Mesh] 3. #1 AND #2	Humanos 1991-2012	1991-2012	1/10	
31/01/12	EMBASE	#1. Perinatal asphyxia (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology) #2. Allopurinol(Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology) #3. #1 AND #2	Humans 1991-2012	1991-2012	6/29	

## Pregunta clínica 11

<b>Pregunta:</b> ¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico de vitamina E comparado con medidas de soporte generales, en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal para prevenir parálisis cerebral a los 18 meses de vida?	
<b>Tópico</b>	Tratamiento, asfixia perinatal
<b>Usuarios</b>	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) que se enfrentan al manejo de recién nacidos asfixia perinatal.
<b>Escenario</b>	Unidades de cuidado intensivo neonatal de niveles 2 -3 y 4 de complejidad.
<b>Población Diana</b>	Recién nacidos a término con asfixia perinatal.
<b>Alternativas identificadas</b>	Administración profiláctica de vitamina E No administración
<b>Desenlaces</b>	Alteraciones neurológicas mayores (parálisis cerebral) a los 18 meses de vida
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Para la búsqueda de guías de práctica clínica se utilizaron diferentes estrategias según la base de datos consultada, sin encontrar hasta el momento ninguna guía que responda a las preguntas planteadas en el presente proyecto. Ante la dificultad de conseguir guías que fueran adaptables a nuestro contexto, se procedió a la búsqueda de estudios primarios para generar recomendaciones de novo según la evidencia disponible.	
<b>Búsqueda de evidencia</b>	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: recién nacidos con asfixia perinatal. Tipo de estudios: Se excluyeron estudios con menos de 5 casos o aquellos que incluían niños con malformaciones mayores, anormalidades cromosómicas o sepsis, estudios en idiomas diferentes al español o inglés. Desenlaces: Alteraciones neurológicas mayores (parálisis cerebral) a los 18 meses de vida

	Tipo de estudio: Revisiones sistemáticas, experimentos clínicos controlados. No se incluyeron estudios en idiomas diferentes de inglés y español.
<b>Selección de estudios</b>	<p>A partir de los resultados de la búsqueda se encontraron 45 artículos. . Los artículos completos fueron evaluados por pares metodológicos, extrayéndose información acerca de la calidad del estudio (utilizando la herramienta SIGN), características operativas y conclusiones. Las dificultades en la extracción de la información fueron resueltas por la evaluación por los revisores.</p> <p>Se obtuvo solamente un artículo japonés (Hara), que tuvo como objetivo principal evaluar los niveles de antioxidantes en neonatos sanos comparados con neonatos asfixiados a término. Sin embargo, por el diseño del estudio y el hecho de que no mide el desenlace de interés, se excluyó.</p>
<b>Información adicional</b>	Tablas de evidencia

<b>Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 10</b>						
<b>Fecha de búsqueda</b>	<b>Base de Datos</b>	<b>Estrategia (términos)</b>	<b>Tipo de artículo y límites</b>	<b>Período buscado</b>	<b>Preseleccionados /Encontrados</b>	<b>En Tabla/ preseleccionados</b>
30/01/12	Cochrane Library	1. Neonatal asphyxia 2. Perinatal asphyxia 3. #1 OR #2 4. Vitamin E [MESH]	No limits	Incepción - 2012	0/29	
30/01/12	MEDLINE	1. Asphyxia Neonatorum [Mesh]	Humanos	1991-2012	1/10	

		2. Vitamin E [Mesh]  3. #1 AND #2	1991-2012			
30/01/12	EMBASE	#1. Perinatal asphyxia (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology)  #2. Alpha Tocopherol (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology)  #3. #1 AND #2	Humans 1991-2012	1991-2012	1/16	

## Pregunta clínica 12

<b>Pregunta:</b> ¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico de manitol comparado con medidas de soporte generales, en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal para prevenir mortalidad en las primeras 72 horas de vida?	
<b>Tópico</b>	Tratamiento, asfixia perinatal
<b>Usuarios</b>	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) que se enfrentan al manejo de recién nacidos asfixia perinatal.
<b>Escenario</b>	Unidades de cuidado intensivo neonatal de niveles 2 -3 y 4 de complejidad.
<b>Población Diana</b>	Recién nacidos a término con asfixia perinatal.
<b>Alternativas identificadas</b>	Administración de manitol para el manejo de edema cerebral secundario a encefalopatía hipóxico isquémica No uso de manitol para el manejo de edema cerebral secundario a encefalopatía hipóxico isquémica
<b>Desenlaces</b>	Mortalidad en las primeras 72 horas de vida
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Para la búsqueda de guías de práctica clínica se utilizaron diferentes estrategias según la base de datos consultada, sin encontrar hasta el momento ninguna guía que responda a las preguntas planteadas en el presente proyecto. Ante la dificultad de conseguir guías que fueran adaptables a nuestro contexto, se procedió a la búsqueda de estudios primarios para generar recomendaciones de novo según la evidencia disponible.	
<b>Búsqueda de evidencia</b>	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: recién nacidos con asfixia perinatal. Tipo de estudios: Se excluyeron estudios con menos de 5 casos o aquellos que incluían niños con malformaciones mayores, anormalidades cromosómicas o sepsis, estudios en idiomas diferentes al español o inglés. Desenlaces: Mortalidad en las primeras 72 horas de vida Tipo de estudio: Revisiones sistemáticas, experimentos clínicos controlados. No se incluyeron estudios en idiomas

	diferentes de inglés y español.
<b>Selección de estudios</b>	<p>A partir de los resultados de la búsqueda se encontraron 24 artículos. Los artículos completos fueron evaluados por pares metodológicos, extrayéndose información acerca de la calidad del estudio (utilizando la herramienta SIGN), características operativas y conclusiones. Las dificultades en la extracción de la información fueron resueltas por la evaluación por los revisores.</p> <p>La búsqueda de la literatura respecto al beneficio del uso del manitol en el manejo del neonato con asfixia, arrojó 3 artículos, de los cuales dos son ensayos clínicos y una revisión sistemática los cuales no fueron elegibles para análisis de calidad para sustentar la presente recomendación por bajos tamaños de muestra y desenlaces evaluados.</p>
<b>Información adicional</b>	Tablas de evidencia

<b>Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 11</b>						
<b>Fecha de búsqueda</b>	<b>Base de Datos</b>	<b>Estrategia (términos)</b>	<b>Tipo de artículo y límites</b>	<b>Período buscado</b>	<b>Preseleccionados /Encontrados</b>	<b>En Tabla/ preseleccionados</b>
30/01/12	Cochrane Library	1. Neonatal asphyxia 2. Perinatal asphyxia 3. #1 OR #2 4. Mannitol [MESH]	No limits	Incepción - 2012	0/12	0/0
30/01/12	MEDLINE	1. Asphyxia Neonatorum [Mesh]	Humanos	1991-	1/3	

		2. Mannitol [Mesh]  3. #1 AND #2	1991-2012	2012		
30/01/12	EMBASE	#1. Perinatal asphyxia (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology)  #2. Mannitol (Map to preferred terminology - Search also for synonyms, explosion on preferred terminology)  #3. #1 AND #2	Humans 1991-2012	1991-2012	1/9	

### Pregunta clínica 13

<b>Pregunta:</b> ¿Cuál es la efectividad de la hipotermia en la prevención de mortalidad y déficit motor en recién nacidos con asfixia perinatal a los 18 meses?	
<b>Tópico</b>	Tratamiento, asfixia perinatal
<b>Usuarios</b>	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) que se enfrentan al manejo de recién nacidos asfixia perinatal.
<b>Escenario</b>	Unidades de cuidado intensivo neonatal de niveles 2 -3 y 4 de complejidad.
<b>Población Diana</b>	Recién nacidos a término con asfixia perinatal.
<b>Alternativas identificadas</b>	Manejo convencional (LEV, ayuno, oxígeno) Inducir hipotermia selectiva (cefálica) Inducir hipotermia corporal
<b>Desenlaces</b>	Mortalidad en los primeros 30 días de vida Mortalidad en los primeros 18 meses de vida Disfunción motora a los 18 meses
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Para la búsqueda de guías de práctica clínica se utilizaron diferentes estrategias según la base de datos consultada, sin encontrar hasta el momento ninguna guía que responda a las preguntas planteadas en el presente proyecto. Ante la dificultad de conseguir guías que fueran adaptables a nuestro contexto, se procedió a la búsqueda de estudios primarios para generar recomendaciones de novo según la evidencia disponible.	
<b>Búsqueda de evidencia</b>	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: recién nacidos con asfixia perinatal. Tipo de estudios: Se excluyeron estudios con menos de 5 casos o aquellos que incluían niños con malformaciones mayores, anomalías cromosómicas o sepsis, estudios en idiomas diferentes al español o inglés.

	<p>Desenlaces: Mortalidad en los primeros 30 días de vida, mortalidad en los primeros 18 meses de vida, disfunción motora a los 18 meses</p> <p>Tipo de estudio: Revisiones sistemáticas, experimentos clínicos controlados. No se incluyeron estudios en idiomas diferentes de inglés y español.</p>
<b>Selección de estudios</b>	<p>A partir de los resultados de la búsqueda se encontraron 566 artículos. Los artículos completos fueron evaluados por pares metodológicos, extrayéndose información acerca de la calidad del estudio (utilizando la herramienta SIGN), características operativas y conclusiones. Las dificultades en la extracción de la información fueron resueltas por la evaluación por los revisores.</p> <p>Se identificaron 17 estudios que abordaban la pregunta, excluyendo 14. Con la búsqueda se identificó es una guía de práctica clínica basada en la evidencia (Mathur) cuya calidad no es óptima por lo que se descartó. Se evaluó un metanálisis (Jacobs 2007). La revisión sistemática recuperó 8 ensayos clínicos aleatorizados, no ciegos hasta Junio de 2007. En el meta-análisis publicado por Edwards en el 2010, el cual desarrolló una búsqueda sistemática en las principales bases de datos hasta julio del 2009, se recuperaron 10 ensayos clínicos en los cuales se comparaba el riesgo de mortalidad entre los grupos que emplearon la hipotermia Vs el manejo estándar de niños con asfixia perinatal con al menos 36 semanas de gestación. Adicionalmente, a partir de los 3 estudios multicéntricos más recientes (TOBY, NICHD y CoolCap), que emplearon criterios de inclusión similares y tuvieron seguimiento mínimo de 18 meses, se realizó el análisis de un desenlace compuesto: mortalidad y discapacidad severa en los sobrevivientes.</p>
<b>Información adicional</b>	Tablas de evidencia

<b>Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 12</b>					
<b>Base de Datos</b>	<b>Estrategia (términos)</b>	<b>Tipo de artículo y límites</b>	<b>Período buscado</b>	<b>Preseleccionados /Encontrados</b>	<b>Incluidos/ Preseleccionados</b>
Cochrane Central	MeSH descriptor Hypoxia-Ischemia, Brain explode all trees AND MeSH descriptor Infant, Newborn explode all trees	Cochrane Reviews	2000 – Enero 2012	1/3	1/1
Cochrane Central	MeSH descriptor Hypoxia-Ischemia, Brain explode all trees AND MeSH descriptor Infant, Newborn explode all trees	Other reviews	2000 – Enero 2012	0/10	0/0
Embase (incluye medline)	'hypoxic ischemic encephalopathy'/exp AND 'newborn'/exp AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py OR ('newborn hypoxia'/exp AND 'hypothermia'/exp AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py) AND ('meta analysis'/exp OR 'meta analysis'/syn AND [1974-2012]/py OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (systematic NEAR/1 (review? OR overview?) AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py OR (cancerlit:ab AND [1974-2012]/py) OR (cochrane:ab AND [1974-2012]/py) OR (embase:ab AND [1974-2012]/py) OR	Revisiones sistemáticas (sensible)	Incepción – Enero 2012	3/6	1/3

	(psychlit:ab OR psyclit:ab AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py) OR ((reference NEXT/1 list*):ab AND [1974-2012]/py OR (bibliograph*:ab AND [1974-2012]/py) OR ((hand NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py) OR ((manual NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py) OR ((relevant NEXT/1 journal*):ab AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py) OR ('data extraction':ab AND [1974-2012]/py) OR ('selection criteria':ab AND [1974-2012]/py) AND [review]/lim NOT [editorial]/lim NOT [letter]/lim NOT ([animals]/lim NOT ([animals]/lim AND [humans]/lim)) AND [1974-2012]/py)) AND [1974-2012]/py AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py				
Medline	systematic[sb] AND (((("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh] AND "Infant, Newborn"[Mesh])) OR ("asphyxia neonatorum"[Mesh] AND "hypothermia"[MeSH Major Topic]))	Clinical queries - Systematic reviews	Incepción - Enero 2012	4/36	1/4
RCT					
Cochrane Central	#1 MeSH descriptor Hypoxia-Ischemia, Brain explode all trees	Clinical trials registry	2000 - Enero 2012	1/55	0/1 Incluidos en las RS

	#2 MeSH descriptor Infant, Newborn explode all trees #3 (#1 AND #2)				evaluadas
Embase (incluye medline)	'hypoxic ischemic encephalopathy'/exp AND 'newborn'/exp AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py OR ( 'newborn hypoxia' /exp AND 'hypothermia'/exp AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py	RCT	Incepción – Enero 2012	3/16	0/3 Incluidos en las RS evaluadas
Embase (incluye medline)	'hypoxic ischemic encephalopathy'/exp AND 'newborn'/exp AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py OR ( 'newborn hypoxia' /exp AND 'hypothermia'/exp AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py) AND ( 'clinical trial' /exp OR 'clinical trial' /syn AND [1974-2012]/py OR ('randomized controlled trial' /exp OR 'randomized controlled trial' /syn AND [1974-2012]/py) OR ('randomization' /exp OR 'randomization' /syn AND [1974- 2012]/py) OR ('single blind procedure' /exp OR 'single blind procedure' /syn AND [1974-	RCT usando límites de embase	Incepción – Enero 2012	5/48	0/5 Incluidos en las RS evaluadas

	<p>2012]/py) OR ('double blind rocedure'/exp OR 'double blind procedure'/syn AND [1974-2012]/py) OR ('crossover procedure'/exp OR 'crossover procedure'/syn AND [1974-2012]/py) OR ('placebo'/exp OR 'placebo'/syn AND [1974-2012]/py) OR ('randomized controlled trial':ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (rct:ab AND [1974-2012]/py) OR ('random allocation':ab AND [1974-2012]/py) OR ('random allocated':ab AND [1974-2012]/py) OR ('allocated randomly':ab AND [1974-2012]/py) OR ((allocated NEAR/2 random):ab,ti AND [1974-2012]/py) OR ('single blind':ab,ti AND [1974-2012]/py) OR ('double blind':ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (((treble OR triple) NEXT/1 blind*):ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (placebo*:ab,ti AND [1974-2012]/py) OR ('prospective study'/exp OR 'prospective study'/syn AND [1974-2012]/py) OR ('open label':ab,ti OR 'open labeled':ab,ti AND [1974-2012]/py)) NOT ('case study'/exp OR 'case study'/syn AND [1974-2012]/py) OR ('case report':ab,ti AND [1974-2012]/py) OR ('abstract report'/exp OR 'abstract report'/syn OR 'letter'/exp OR</p>				
--	---	--	--	--	--

	'letter'/syn AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py				
Medline	(("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh] AND "Infant, Newborn"[Mesh]) OR ("asphyxia neonatorum"[Mesh] AND "hypothermia"[MeSH Major Topic])) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp])	RCT usando límites pubmed	Incepción – Enero 2012	6/58	0/6 Incluidos en las RS evaluadas
Medline	Therapy/Broad[filter] AND (("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh] AND "Infant, Newborn"[Mesh]) OR ("asphyxia neonatorum"[Mesh] AND "hypothermia"[MeSH Major Topic]))	RCT clinical queries	Incepción – Enero 2012	26/307	0/26 Incluidos en las RS evaluadas

## Anexo tablas de evidencia

### Pregunta clínica 1

1. 1. ¿En recién nacidos con sospecha de AP, cuál es la habilidad discriminativa del ácido láctico para el diagnóstico de AP?													
Referencia Bibliográfica	Tipo de Estudio	Calidad	No. De Pacientes	Prevalencia	Características de los pacientes	Tipo de Prueba	Estándar de referencia					Fuente de financiación	Comentarios adicionales
								Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo Negativo		
1. Hajju Z, Suyuan H, Xiufang F, et al. The combined detection of umbilical cord nucleated red blood cells and lactate: early prediction of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. J. Perinat Med 2008;240-7.	Estudio prospectivo de casos y controles	Estándar de referencia no aceptado universalmente Alta probabilidad de sesgo de espectro y verificación.	n=145	18.0%	Neonatos a término Casos(100): Sufrimiento fetal agudo (46) y sufrimiento fetal crónico (54). Control: Sin sufrimiento fetal(45). Característica discriminativa entre los grupos: peso al nacer.	Niveles de ácido láctico (4.25 mmol/L) en sangre arterial de cordón	Encefalopatía hipóxica isquémica (EIH) por Sarnat	94% (74.2 - 99.0)	86% (76.1- 91.4)	58.6 % (40.7 - 74.5)	98.6% (92.4-99.8)	No reportada	El lactato entre los niños del grupo control, los del grupo SFA y el grupo SFC fue de 2.46, 3.42 y 4.30 respectivamente, y a diferencia del pH, las comparaciones entre todos los grupos fueron estadísticamente significativas, p<0.01, sugiriendo que el cambio del lactato es más sensible a la hipoxia que el pH.
2. Shah S, Tracy M, Smyth J. Postnatal lactate as an early predictor of short-term outcome after intrapartum asphyxia. J Perinatol. 2004; 24:16-20.	Estudio de cohorte retrospectivo	Estándar de referencia no aceptado universalmente (Sarnat). Baja probabilidad de sesgos de verificación o espectro.	n=61	43%	Neonatos a término con sospecha de Asfixia. Grupo I(42): Pacientes sin EIH o EIH leve. Grupo II(19): Pacientes con EIH moderada o severa. Grupos balanceados en cuanto a características clínicas.	Niveles séricos de lactato de catéter arterial umbilical tomado en la primera hora de vida (>7.5 mmol/L)	Encefalopatía hipóxica isquémica (EIH) por Sarnat	92.3% (75.9-97.9)	65.7% (49.2-79.2)	66.7%(50.3-79.8)	92.0%(75.0-97.8)	No reportada	Los niveles promedio de lactato en la primera hora de vida fueron significativamente más altos en el grupo II al compararlos con el grupo I, 11.09 vs. 4.7 mmol/l, p=0.001. Diseño no favorable para discriminar características operativas.
3. Da Silva S, Hennebert N, Denis R, et al. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. Acta Paediatr 2000;89:320-3.	Estudio de Cohore Retrospectivo	Estándar de referencia no es universalmente aceptado (Finer). Baja probabilidad de sesgos de verificación o espectro.	n=115	17.4%	Neonatos a término. Grupo I pacientes sin EIH; Grupo II pacientes con EIH leve, moderada o severa.	Déficit de base y niveles séricos de lactato >9.0mmol/l de arteria radial a los 30 minutos de vida	Encefalopatía hipóxica isquémica (EIH) por Finer parecido a sarnat, valoración neurológica por 3 días.	85%(64-94.8)	67.4%(57.4-76.0)	35.4%(23.4-49.6)	95.5%(87.6-98.5)	No reportada	El estudio encontró una fuerte asociación entre altos niveles de lactato (>9mmol/Lt) y alteración neurológica. La correlación entre déficit de base y lactato fue : r2=0.51, p<0.0001

## Anexo tablas de evidencia

### Pregunta clínica 2

2.¿En recién nacidos con riesgo para asfixia perinatal (AP), cuál es la utilidad de la toma de gases del cordón comparado con la evaluación clínica, para el diagnóstico de AP en las primeras 2 horas de vida?													
Referencia Bibliográfica	Tipo de Estudio	Calidad	No. De Pacientes	Prevalencia	Características de los pacientes	Tipo de Prueba	Estándar de referencia					Fuente de financiación	Comentarios adicionales
								Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo Negativo		
1 Engle W, Luptook A, Perlman J. Acute changes in arterial carbon dioxide tension and acid-base status and early neurologic characteristics in term infants following perinatal asphyxia. Resuscitation 1999;42: 11-7	Estudio de cohorte retrospectivo	No hay estándar de referencia universalmente aceptado. Baja probabilidad de sesgo de espectro. Probabilidad moderada de sesgo de verificación.	n=73	9.6%	Neonatos a término. Grupo I(49): sin sufrimiento fetal; pH>7,0. Grupo II(17): con sufrimiento fetal; pH<7,0, DB >-12, examen neurológico normal. Grupo III(7). ElH; pH<7,0, grave trastorno de adaptación neonatal.	ph <7.0 de arteria umbilical en la primera hora de vida	Evaluación neurológica. No describe el instrumento.	100% (64.6-100)	74.2% (62.6-83.3)	29.2% (14.9-49.2)	100%(92.7-100)	No reportado	Estudio retrospectivo, cuyo objetivo primario no fue el nuestro. Bajo tamaño de muestra.
2 Gosh B, Mittal S, Kumar S. Prediction of perinatal asphyxia with nucleated red blood cells in cord blood of newborns. Int J Gynaecol Obstet. 2003 Jun;81(3):267-71	Estudio prospectivo de Casos y Controles	Estándar de referencia no es universalmente aceptado. Baja probabilidad de sesgo de espectro. Probabilidad moderada de sesgo de verificación.	n=75	13.3%	Recién nacidos a término. Grupo I(26): Evidencia de AP, Apgar a los 5' <6 y pH<7.15. Grupo II (49):Apgar a los 5' >6 y ph >7.15	ph <7.15 de sangre arterial de cordón umbilical	EIH	95.2% (66.7-99.5)	75.4(63.7-84.2)	38.5(22.4-57.5)	99(91.0-99.9)	No reportado	Estudio retrospectivo, cuyo objetivo primario no fue el nuestro. Bajo tamaño de muestra
3 Ingermarsson I, Herbst A, Thorngren K. Long term outcome after umbilical artery acidaemia at term birth: influence of gender and duration of fetal heart rate abnormalities. BJOG 1997(104): 1123-7	Estudio de cohorte prospectivo	Estándar de referencia no es universalmente aceptado. Baja probabilidad de sesgo de espectro. Probabilidad moderada de sesgo de verificación.	n=308	3.2%	Neonatos a término. Grupo I(154): pH<7.05. Grupo II(154): pH> 7.10	pH<7.0 sangre arterial de cordón	Desenlaces neonatales: Apgar a a los 5' <7 o <4; ElH por Sarnat; Muerte. Screening de desarrollo a los 4 años: Déficit de atención, problemas de lenguaje, retardo del desarrollo motor.	80.0(49.0-94.3)	82.0% (77.5-86.1)	13.1(6.8-23.8)	99.2(97.1-99.8)	No reportado	Estudio para evaluar factores de riesgo. Habilidad discriminativa calculada indirectamente.

## Anexo tablas de evidencia

### Pregunta clínica 2

4	Shah S, Tracy M, Smyth J. Postnatal lactate as an early predictor of short-term outcome after intrapartum asphyxia. J Perinatol. 2004; 24:16-20.	Estudio de cohorte retrospectivo	Estándar de referencia no es universalmente aceptado (Sarnat). Baja probabilidad de sesgos de verificación o espectro.	n=61	43%	Neonatos a término con sospecha de Asfixia. Grupo I(42): Pacientes sin EIH o EIH leve. Grupo II(19): Pacientes con EIH moderada o severa.	DB> -8 meq/L en la 1ª hora de nacido de la arteria radial pH < 7.1 en la 1ª hora de nacido de la arteria radial	EIH por Sarnat	80,8% (62.1-91.5)	62.9% (46.3-76.8)	61.8% (45.0-76.1)	81.5% (63.3-91.8)	No reportada
									46.2% (28.8-64.5)	85.7% (70.6-93.7)	70.6% (46.9-86.7)	68.2% (53.4-80.0)	
5	Da Silva S, Hennebert N, Denis R, et al. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. Acta Paediatr 2000;89:320-3	Estudio de cohorte retrospectivo	Estándar de referencia no es universalmente aceptado (Finer). Baja probabilidad de sesgos de verificación o espectro.	n=115	17.4%	Neonatos a término. Grupo I pacientes sin EIH; Grupo II pacientes con EIH leve, moderada o severa.	DB> 12.5 meq/L DB > 12.5 mEq/l y Lact > 9 mmol/l	EIH por Sarnat	75.0% (53.1-88.8)	70.5% (60.7-78.8)	34.9% (22.4-49.8)	93.1%(84.8-97.0)	No reportada
									70.0% (48.1-85.5)	87.4% (79.2-92.6)	53.8% (35.5-71.2)	93.3% (86.1-96.9)	

## Anexo tablas de evidencia

### Pregunta clínica 3

3. ¿En recién nacidos con sospecha de asfixia perinatal, cuál es la habilidad discriminativa de la ecografía transfontanelar, para el diagnóstico de compromiso neurológico por asfixia perinatal?													
Referencia Bibliográfica	Tipo de Estudio	Calidad	No. De Pacientes	Prevalencia	Características de los pacientes	Tipo de Prueba	Estándar de referencia					Fuente de financiación	Comentarios adicionales
								Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo Negativo		
1 Siegel MJ, Shackelford GD, Perlman JM, Fulling KH. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants: diagnosis and prognosis evaluated by ultrasound. Radiology. 1984 Aug;152(2):395-9.	Estudio Retrospectivo Casos y Controles	Estándar de referencia deficiente. Baja probabilidad de sesgo de verificación y espectro.	19	47,00%	Recién nacidos a término. Casos(32) RN con sospecha de (EHI). Controles (26)	Ecografía transfontanelar en la primera semana de vida: Alteraciones en Parénquima	Compromiso neurológico (leve, moderado o severo)	22.2%(6.3-54)	90%(59.6-98.2)	66.7%(20.8-93.9)	56.3%(33.2-76.9)	No reportado	Los resultados de los hallazgos de US los discriminan con alteraciones parenquimatosas y ventriculares, pero estas no son excluyentes.
						Ecos periventriculares por Ecografía transfontanelar en la primera semana de vida		66.7% (35.4-87.9)	90% (59.6-98.2)	85.7%(48.7-97.4)	75%(46.8-91.1)		
						Alteraciones en Ecografía transfontanelar en la primera semana de vida (Parenquima o ventrículos)		88.9% (56.5-98)	80% (49-94.3)	80% (49-94.3)	88.9% (56.5-98)		
2 Babcock DS, Ball W Jr. Postasphyxial encephalopathy in full-term infants: ultrasound diagnosis. Radiology. 1983 Aug;148(2):417-23.	Estudio de cohorte retrospectiva	Estándar de referencia adecuado. Baja probabilidad de sesgo de verificación y espectro.	9	78%	Recién nacidos a término. Apgar a los 5' de 6 o menos.	Ecografía transfontanelar <b>después de los 7 días</b>	Alteración neurológica a los 4 meses de seguimiento (parálisis cerebral, hemiplegia, cuadriplegia, diplegia, hipotonía severa o retardo mental)	85.7% (48.7-97.4)	100% (34.2-100)	100% (61-100)	66.7% (20.8-93.9)	No reportado	Estudio con bajo TM, análisis de características operativas con subgrupos.
				54%		Ecografía transfontanelar anormal en los <b>primeros 7 días</b>		46.2% (23.2-70.9)	100% (74.1-100)	100% (61-100)	61.1% (38.6-79.7)		

## Anexo tablas de evidencia

### Pregunta clínica 4

4. ¿En recién nacidos con sospecha de asfixia perinatal, cuál es la habilidad discriminativa de la troponina comparado con al ecocardiograma?													
Referencia Bibliográfica	Tipo de Estudio	Calidad	No. De Pacientes	Prevalencia	Características de los pacientes	Tipo de Prueba	Estándar de referencia					Fuente de financiación	Comentarios adicionales
								Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo Negativo		
1 Boo N. 2005	Prospectivo observacional	Adecuado patrón de referencia. Baja probabilidad de sesgo de espectro o verificación	n=100	22%	Recién nacidos a término. Casos 50 (asfixia perinatal). Controles 50 (sanos)	Troponina T $\geq$ 0.1 mcg/L en sangre de cordón	Clinica de falla cardíaca	72.7(43.4-90.3)	35.8(22.7-51.6)	24.2(12.8-41.0)	82.4(59-93.8)	No reportado	Estudio con bajo TM, solo en asfixiados, con aceptable sensibilidad.
				18%			Baja fracción eyección en ecocardiograma	88.9(56.5-98)	39(25.7-54.3)	24.2(12.8-41)	94.1(73-99)	No reportado	Estudio con bajo TM, solo en asfixiados, con aceptable sensibilidad.
2 Costa S. 2007	Prospectivo observacional	Adecuado patrón de referencia. Baja probabilidad de sesgo de espectro o verificación	n=59	79%	Casos 29 (asfixiados) y Controles 30 (no asfixiados)	Troponina T $\geq$ 0.19 mcg/L	Anormalidades ecocardiográficas (caída de la FE VI, gasto ventricular, volumen latido, estrés de pared final de sistole, insuficiencia mitral o tricuspídea, movimiento spetal anormal, hiperecogenicidad de músculos papilares)	56.5(35.8-74.4)	100(72.2-100)	100(77.2-100)	37.5(18.5-61.4)	No reportado	Estudio con bajo TM, solo en asfixiados. Buena especificidad
							Troponina T $\geq$ 0.21 mcg/L	Anormalidades ecocardiográficas (caída de la FE VI, gasto ventricular, volumen latido, estrés de pared final de sistole, insuficiencia mitral o tricuspídea, movimiento spetal anormal, hiperecogenicidad de músculos papilares)	39.1(22.2-59.2)	100(61-100)	100(70.1-100)	30(14.5-51.9)	No reportado

## Anexo tablas de evidencia

### Pregunta clínica 5

5.¿En los recién nacidos con sospecha de compromiso cardiovascular secundario a AP, cuál es la habilidad discriminativa de la CPK-CKMB comparado con ecocardiograma para el diagnóstico de lesión cardíaca?													
Referencia Bibliográfica	Tipo de Estudio	Calidad	No. De Pacientes	Prevalencia	Características de los pacientes	Tipo de Prueba	Estándar de referencia					Fuente de financiación	Comentarios adicionales
								Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo Negativo		
1 Rajakumar PS, Bhat BV, Sridhar MG, et al. Cardiac enzyme levels in myocardial dysfunction in newborns with perinatal asphyxia. Indian J Pediatr. 2008 Dec;75(12):1223-5.	Casos y Controles	Estándar de referencia adecuado. Baja probabilidad de sesgo de espectro o verificación	n=60	28%	Recién nacidos a término. Casos (30): Evidencia de AP. Controles(30): No asfixiados	CK.MB en las primeras 6 horas	Disfunción miocárdica por ecocardiograma en las primeras 24 horas: Regurgitación tricuspídea, hipoquinesia del VD e hipoquinesia del VI.	75.7%	56.5%			No reportado	La media de CKMB entre casos y controles fue de 121± 77,4 IU/L y 28,8 ± 20,2 IU/L, p<0,001. No ofrece puntos de corte claros, como tampoco datos que permitan el cálculo de las características operativas y sus IC95%. Podría escribirse al autor.

## Anexo tablas de evidencia

### Pregunta clínica 8

8. ¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico de anticonvulsivantes (Fenobarbital, Carbamazepina, Ácido Valproico) comparado con medidas de soporte generales (LEV, NVO, O2), en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal para prevenir parálisis cerebral a los 18 meses de vida?										
Referencia bibliográfica	Tipo de estudio	Calidad	No. de pacientes	Características de los pacientes	Intervención	Comparación	Duración del seguimiento	Medidas de desenlace y magnitud del efecto	Fuente de financiación	Comentarios adicionales
Evans DJ, Levene MI, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3)	Revisión sistemática	<p>Asignación aleatorizada a los brazos de estudio: si</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia de sesgo en la medición del desenlace: si</li> <li>- Pérdidas en el seguimiento que puedan atenuar o invertir el efecto de la intervención: si</li> <li>- Análisis de sub grupos "post hoc" sin control para múltiples comparaciones: no</li> </ul>	40	<p>Neonatos a término (37 o más semanas de gestación) con asfixia perinatal diagnosticada por clínica</p> <p>Signos de sufrimiento fetal</p> <p>Depresión al nacer</p> <p>Encefalopatía neonatal</p> <p>Disfunción multiorgánica</p>	<p>Fenobarbital en diferentes esquemas:</p> <p>1-40 mg/kg, IV en 60 minutos.</p> <p>2-30 mg/kg IV en las primeras 4 horas de vida, luego 15 mg/kg por 4 horas, seguido de 5 mg/kg/día por 5 días.</p> <p>3-Dosis no reportada</p>	<p>1-Tiopental</p> <p>2-terapia estándar (fenobarbital en caso de convulsiones)</p>	12 meses o más	<p>Alteración del neurodesarrollo grave diagnosticada a los 12 meses o más. (Definido como: parálisis cerebral, retardo del desarrollo, y/o ceguera)</p> <p>Tamaño de efecto: RR (IC95%) 0.61 (0.3 – 1.22)</p>	No reportado	<p>No hay evidencia que soporte el uso rutinario de anticonvulsivantes para el retardo severo del neurodesarrollo en niños a término con asfixia perinatal. Estudios en el futuro deberían ser de suficiente tamaño y tener un buen poder para detectar reducciones clínicas importantes en el riesgo de secuelas.</p>

## Anexo tablas de evidencia

### Pregunta clínica 9

9, ¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico del <b>Alopurinol</b> comparado con medidas de soporte generales, en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal para prevenir parálisis cerebral a los 18 meses de vida?										
Referencia bibliográfica	Tipo de estudio	Calidad	No. de pacientes	Características de los pacientes	Intervención	Comparación	Duración del seguimiento	Medidas de desenlace y magnitud del efecto	Fuente de financiación	Comentarios adicionales
1 Gunes T, Ozturk MA, Koklu E, Kose K, Gunes I. Effect of allopurinol supplementation on nitric oxide levels in asphyxiated newborns. <i>Pediatric Neurology</i> 2007;36:17–24.	Experimento clínico aleatorizado	Asignación aleatoria: si Sesgo en la medición del desenlace: no Pérdidas en el seguimiento: 5 en c/grupo. Análisis de sub grupos: no	60. Con el desenlace de interés n=50	Recién nacidos a término con evidencia de asfixia perinatal y EIH moderada o severa. Se excluyeron neonatos con sospecha o confirmación de sepsis.	Alopurinol IV (40 mg/kg/día) en 2 dosis. Dosis 1: Dentro de las primeras 2 horas de nacido. Dosis 2: a las 12 horas de nacido. Continúa cada 12 horas por 3 días.	Placebo. Solución Salina normal.	12 meses	Discapacidad severa del neurodesarrollo (evaluado a edad $\geq 12$ meses- Bayley test). RR, IC95%, 0.55 [ 0.24, 1.25 ]	The Erciyes University Research Fund	

# Anexo tablas de evidencia

## Pregunta clínica 12

12. ¿En recién nacidos a término con asfisia perinatal, cuál es la efectividad de la hipotermia comparado con medidas de soporte generales, en la prevención de la mortalidad y alteración del neurodesarrollo a los 18 meses de vida?										
Referencia bibliográfica	Tipo de estudio	Calidad	No. de pacientes	Características de los pacientes	Intervención	Comparación	Duración del seguimiento	Medidas de desenlace y magnitud del efecto	Fuente de financiación	Comentarios adicionales
1. Jacobs SE, Hunt R, Tarnow-Mordt WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD003311. DOI: 10.1002/14651858.CD003311.pub2.	Revisión sistemática	<input type="checkbox"/> Asignación aleatoria: si <input type="checkbox"/> sesgo en la medición del desenlace: no <input type="checkbox"/> Pérdidas en el seguimiento: a largo plazo, hasta del 19% en 1 estudio. <input type="checkbox"/> Análisis de subgrupos: no SIGN 1+	8 ECA  <b>Mortalidad (M):</b> 638 (319-319)  <b>Discapacidad del neuro desarrollo (DN):</b> 336 (182/154)  Desenlace combinado M-DN: 506(255/251)	Neonatos ≥ 35 semanas, con encefalopatía hipóxico isquémica moderada o severa	Hipotermia (corporal o cefálica), hasta alcanzar temperaturas que variaron entre 32.5 a 35°C durante 72 horas	Medidas de soporte generales, con temperaturas entre 36°C a 37.5°C	La mortalidad fué evaluada hasta el último control del estudio (10 días o hasta la salida del hospital). La evaluación del neurodesarrollo se hizo a los 12 meses o entre los 18- 22 meses.	El efecto de la hipotermia sobre la <b>mortalidad</b> , RR 0.74 (95% CI 0.58, 0.94), RD -0.09 (95% CI -0.16, -0.02), NNT 11 (95% CI 6, 50)]  y sobre la <b>discapacidad del neurodesarrollo en los sobrevivientes</b> , RR 0.68 (95% CI 0.51, 0.92), RD -0.13 (95% CI -0.23, -0.03)]  <b>Desenlace combinado M-DN:</b> RR 0.76 (95% CI 0.65, 0.89), RD -0.15 (95% CI -0.24, -0.07), NNT 7 (95% CI 4, 14)].	Recursos internos.	
2. Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. J Pediatr. 2010;157(3):367-72, 372.	Experimento clínico aleatorizado	<input type="checkbox"/> Asignación aleatoria: si <input type="checkbox"/> sesgo en la medición del desenlace: no <input type="checkbox"/> Pérdidas en el seguimiento: 16% grupo y 19% controles <input type="checkbox"/> Análisis de subgrupos: si	N=235 - Grupo hipotermia selectiva: 119 (50.6%) - Grupo normotermia 116 (49.3%).	Neonatos ≥ 37 semanas, de >2500gr, admitidos a la UCI con evidencia de asfisia perinatal y/o diagnóstico de encefalopatía hipóxico isquémica	Hipotermia cefálica con temperatura nasofaríngea 34° ± 0.2°C y rectal entre 34.5° y 35°C. Inicio antes de las 6 horas de vida por 72 horas.	Medidas de soporte generales	18 meses	Desenlace Primario:  Muerte y discapacidad severa hipotermia 31% vs control 49%. OR 0.47 (0.26-0.84). Muerte sola: hipotermia 20% Vs control 29%, con OR 0.62 (0.32-1.20), Discapacidad severa hipotermia 14% vs control 28% OR 0.40 (0.17-0.92).  Desenlaces Secundarios: Análisis por subgrupo de severidad de la encefalopatía:  1. Muerte/discapacidad severa en: a. HIE moderada: hipotermia 22% Vs control 46%. OR 0.33 IC:0.16-0.85 (p=0.02), con significancia estadística. b. HIE severa: hipotermia 58% Vs control 77%. OR 0.41 IC:0.15-1.13 (p=0.08)  2. Sobrevida con discapacidad grave: a. HIE moderada: hipotermia 24% Vs control 39% (OR 0.49 IC:0.18-1.33) b. HIE severa: hipotermia 24% Vs control 33% (OR 0.63 IC:0.13-2.99), no diferencias estadísticamente significativas.	No reportado	
3. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. BMJ. 2010;340:363.	Revisión sistemática	a. Asignación aleatoria: si b. Sesgo en la medición del desenlace: no c. Pérdidas en el seguimiento: Menor al 10% en los 3 principales estudios d. Análisis de subgrupos: si (severidad HIE) SIGN 2++	10 ECA <b>Mortalidad (M)</b> n=1320 (660: 660)  3 ECA <b>Mortalidad (M) / Discapacidad del neuro desarrollo (DN)</b> 18 m: 767 (hipotermia 381: 386 control).	Neonatos ≥ 36 semanas, con encefalopatía hipóxico isquémica moderada o severa	Hipotermia (corporal o cefálica), hasta alcanzar temperaturas que variaron entre 33.5 a 35°C	Medidas de soporte generales, con temperaturas entre 36.5°C a 37.2°C	Mortalidad y Discapacidad Mayor (BDI y GMFCS) entre 18 y 22 meses.	a. Mortalidad: 0.78 (0.66 a 0.93), RD -0.07(-0.12 a -0.02), NNT 14 (5-17). b. Desenlace primario combinado entre mortalidad/discapacidad mayor medida hasta los 18 meses, RR 0.81 (0.71-0.93) RD -0.11 (-0.18 a -0.04), NNT 9 (5-25). c. Desenlace secundario: sobrevida sano RR 1.53 (1.22-1.93), RD 0.12 (0.06-0.18). NNT 8 (5-17). d. PC RR 0.69 (0.54-0.89). RD -0.12 (-0.20 a -0.04), NNT 8(5-24)	No reportado	Buena calidad metodológica, incluye los principales estudios aleatorizados respecto a Hipotermia. Es posible que el seguimiento hasta 18 meses sea representativo de las principales secuelas de la HIE, pero no suficientes.