



Resolución Directoral

Lima, 04 de Febrero de 2022

VISTO:

El expediente N° 01333-22, y;

CONSIDERANDO:

Que, los artículos I y II del Título Preliminar de la Ley N° 26842 - Ley General de Salud dispone que, "la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo"; y que "la protección de la salud es de interés público. Por tanto, es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla";

Que, mediante Resolución Ministerial N° 826-2021/MINSA de fecha 05 de julio del 2021, que resuelve aprobar el documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", cuya finalidad es fortalecer el rol de Rectoría Sectorial del Ministerio de Salud, ordenando la producción normativa de la función de regulación que cumple como Autoridad Nacional de Salud (ANS) a través de sus Direcciones u Oficinas Generales, Órganos Desconcentrados y Organismos Públicos Adscritos; cuyo Objetivo General consiste en establecer las disposiciones relacionadas con las etapas de planificación, formulación o actualización, aprobación, difusión, implementación y evaluación de los documentos normativos, que expide el Ministerio de Salud, en el marco de sus funciones rectoras";

Que, a través de la Resolución Ministerial N° 456-2007/MINSA de fecha 04 de junio de 2007, se resuelve aprobar la Norma Técnica de Salud N° 050-MINSA/DGSP-V.02 Norma Técnica de Salud para la acreditación de Establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo, cuya finalidad es "contribuir a garantizar a los usuarios y al sistema de salud que los establecimientos de salud o servicios médicos de apoyo según su nivel de complejidad, cuentan con capacidades para brindar prestaciones de calidad sobre la base del cumplimiento de estándares nacionales previamente definidos";

Que, mediante Nota Informativa N°022-2022-JSNEO-DP-HONADOMANI.SB de fecha 18 de enero de 2022, la Jefa del Servicio de Neonatología remite a la Jefa del Departamento de Pediatría, la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica del Instituto Mexicano del Seguro Social para su adopción;

Que, a través de la Nota Informativa N°054.2022.DP.HONADOMANI.SB de fecha 20 de enero de 2022, la Jefa del Departamento de Pediatría remite al Director General el Informe N° 005-J-OGC-2022-HONADOMANI-SB de fecha 30 de enero de 2022, elaborado por la Jefatura de la Oficina de Gestión de la Calidad, mediante el cual se emite opinión favorable a la propuesta presentada para la Adopción de la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica del Catálogo Maestro de GPC del Gobierno de México publicado por CENETEC, la misma que desarrolla una estructura acorde a la establecida en la metodología para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica;

Que, a través de la Nota Informativa N° 011-2022-DA-HONADOMANI-SB de fecha 21 de enero de 2022, el Director Adjunto emitió opinión favorable para la oficialización mediante Resolución Directoral de la Adopción de la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica del Instituto Mexicano del Seguro Social para su adopción en el Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé";

Que, mediante Memorando N° 027-2022-DG-HONADOMANI-SB de fecha 21 de enero de 2022, el Director General solicita a la Oficina de Asesoría Jurídica la proyección del acto resolutorio correspondiente, para la adopción de la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica del Instituto Mexicano del Seguro Social;

Que, ante lo solicitado por la Jefa del Departamento de Pediatría y contando con la opinión favorable del Jefe de la Oficina de Gestión de la Calidad, así como del Director Adjunto; y considerando que los actos de administración interna se orientan a la eficacia y eficiencia de los servicios y a los fines permanentes de las entidades, y son emitidos por el órgano competente siendo su objeto física y jurídicamente posible, resulta necesario emitir el acto resolutorio de adopción de la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica del Instituto Mexicano del Seguro Social, cuya finalidad es establecer un referente para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible, con la intención de realizar diagnóstico temprano de la Encefalopatía Hipóxico Isquémica; iniciar tratamiento oportuno de la Encefalopatía Hipóxico Isquémica; disminuir la morbilidad y mortalidad; asimismo, disminuir el tiempo de estancia hospitalaria y enviar en forma oportuna a rehabilitación al recién nacido que presentó Encefalopatía Hipóxico Isquémica;



Con la visación del Director Adjunto, del Jefe de la Oficina de Gestión de la Calidad, de la Jefa del Departamento de Pediatría y del Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé";



En uso de las facultades y atribuciones conferidas mediante Resolución Ministerial N° 1363-2021/MINSA, como Director General del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé" y de acuerdo al Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé", aprobado mediante la Resolución Ministerial N° 884-2003-SA/DM;

SE RESUELVE:

Artículo Primero. - Adoptar la "Guía de Práctica Clínica Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Encefalopatía Hipóxico - Isquémica" del Instituto Mexicano del Seguro Social, para su aplicación en el Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé", la misma que en anexo adjunto forma parte integrante de la presente Resolución.



Artículo Segundo. - Disponer que el Departamento de Pediatría se encargue de la implementación, difusión y supervisión del cumplimiento de la Guía de Práctica Clínica adoptada en el artículo primero de la presente Resolución.

Artículo Tercero. - Disponer que, la Oficina de Estadística e Informática a través del responsable del Portal de Transparencia de la Institución, se encargue de la publicación de la presente resolución en el portal de la página web del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé" (www.sanbartolome.gob.pe)

Regístrese, Comuníquese y Publíquese

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL DOCENTE MADRE NIÑO SAN BARTOLOME

M.C. SANTIAGO G. CABRERA RAMOS
Director General
O.M.P. 18739 R.N.E. 7427

JNPI/ASP/JPG/JG/O/CCS
C.C.

- DA
- OGC
- OAJ
- Dep. Pediatría
- OEI
- Archivo

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCION MEDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

GPC

Actualización
2017

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y
PRONÓSTICO DE LA
ENCEFALOPATÍA
HIPÓXICO-ISQUÉMICA

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

CATÁLOGO MAESTRO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: IMSS-371-10



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECCIÓN GENERAL

MTRO. MIKEL ANDONI ARRIOLA PEÑALOSA

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

DR. JOSÉ DE JESÚS ARRIAGA DÁVILA

UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

DR. HÉCTOR DAVID MARTÍNEZ CHAPA

COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

DR. GILBERTO PÉREZ RODRÍGUEZ

COORDINACIÓN DE ATENCIÓN INTEGRAL EN SEGUNDO NIVEL

DR. LUIS RAFAEL LÓPEZ OCAÑA

COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

LIC. DAVID BACA GRANDE

COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

DR. ARTURO VINIEGRA OSORIO

UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

DRA. ANA CAROLINA SEPULVEDA VILDOSOLA

COORDINACIÓN DE POLÍTICAS DE SALUD

DR. MARIO MADRAZO NAVARRO

COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. JOSÉ FRANCISCO GONZÁLEZ MARTÍNEZ

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ

COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN EN SALUD

DRA. CAROLINA DEL CARMEN ORTEGA FRANCO

UNIDAD DE ATENCIÓN PRIMARIA A LA SALUD

DR. VÍCTOR HUGO BORJA ABURTO

COORDINACIÓN DE ATENCIÓN INTEGRAL A LA SALUD EN EL PRIMER NIVEL

DR. MANUEL CERVANTES OCAMPO

COORDINACIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

DR. ROMEO SERGIO RODRÍGUEZ SUÁREZ

COORDINACIÓN DE SALUD EN EL TRABAJO

DR. MANUEL DÍAZ VEGA

COORDINACIÓN DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

DR. RODOLFO ANTONIO DE MUCHA MACÍAS

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Occidente Madre Niño
"SAN SANTIAGO"

MED. JUANA PATRICIA DENG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
C.M.P. 25504 - P.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Occidente Madre Niño
"SAN SANTIAGO"

MED. MARIABELLA SÁNCHEZ CAMPOS
Jefa del Departamento de Diagnóstico y Tratamiento
C.M.P. 25504 - P.N.E. 11224

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por Instituto Mexicano del Seguro Social
© Copyright **Instituto Mexicano del Seguro Social** "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
Coordinación Técnica de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta Guía de Práctica Clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores se aseguraron que la información sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de interés y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrán tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o Área de Práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica, el cuadro básico y, en el segundo y tercer niveles, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que sean parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

En la integración de esta Guía de Práctica Clínica se ha considerado integrar la perspectiva de género utilizando un lenguaje incluyente que permita mostrar las diferencias por sexo (femenino y masculino), edad (niños y niñas, los/las jóvenes, población adulta y adulto mayor) y condición social, con el objetivo de promover la igualdad y equidad así como el respeto a los derechos humanos en atención a la salud.

Debe ser citado como: **Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica**. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. IMSS, 2017

Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html#>

Actualización: **Total**.

ISBN en trámite

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. JORNA PATRICIA GENG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.F. 25504 - R.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. MARIANELA SANCHEZ CAMPOS
JEFA DEL SERVICIO DE NEONATOLOGIA - 2do. Piso
C.M.F. 30358 - R.N.E. 47210

COORDINACIÓN, AUTORÍA Y VALIDACIÓN 2017

COORDINACIÓN			
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Pediatría neonatología	IMSS	Coordinadora de Programas Médicos. CTEC, CUMAE, CDMX, IMSS.
AUTORÍA			
Dr. Noé Hernández Romero	Pediatría neonatología	IMSS	Coordinador de Programas Médicos. División de Apoyo a la Gestión. CUMAE, IMSS
Dr. José Vicente Estrada Flores	Pediatría neonatología	IMSS	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la UMAE HP CMN Siglo XXI, CDMX, IMSS
Dra. Bárbara López Valle	Pediatría neonatología	ISEM	Servicio de Neonatología. Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini. Edo Mex
Dra. Ana Bertha Rodríguez López	Pediatría neonatología	IMSS	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la UMAE HP CMN Occ. Jalisco, IMSS
Dra. Laura Guadalupe Tapia Morquecho	Pediatría neonatología	IMSS	HGO/ UMF 60, Edo Mex, IMSS
VALIDACIÓN			
Protocolo de Búsqueda			
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Pediatría neonatología	IMSS	Coordinadora de Programas Médicos. CTEC. CUMAE. IMSS
Guía de Práctica Clínica			
Dr. Alvaro Bautista Vasquez	Pediatría neonatología	IMSS	Jefe del Servicio de Neonatología. UMAE HP CMN Occ. Jalisco, IMSS
Dr. José Ángel Magdaleno Lara	Pediatría neonatología	IMSS	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la UMAE HGO No. 3 CMN La Raza, CDMX, IMSS
Dr. Carlos Eduardo Cabrera Islas	Neurología pediátrica	IMSS	Servicio de Pediatría del HGZ No. 20, Puebla, IMSS.
Dr. Evaldo Jesús Rodríguez Mejía	Pediatría neonatología	IMSS	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. UMAE 48 Gineco-Pediatría. Centro Médico Nacional, del Bajío. León, Guanajuato.
Dra. Itzel Fuentes Granados	Pediatría neonatología	IMSS	Servicio de Pediatría del Hospital General de Zona 1. Pachuca, Hidalgo.
		Secretaría de Salud	Servicio de Pediatría del Hospital General de Pachuca.

AUTORÍA VERSIÓN 2010

Cortés-Casimiro VR, Salinas-López MP, Estrada-Flores JV, Chávez-Ramírez AT, Zapata-Arenas Delia Minerva y Aguilar-Solano AM.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
MED. JAJANA PATRICIA GERG-BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
C.M.P. 25504 - R.F.E. 11234

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Secundario Docentes Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
MED. EMBABELLA GONZÁLEZ CAMPOS
Jefa del Servicio de Neonatología. UMF 60, Pachuca
C.M.P. 20116 - R.F.E. 11219

ÍNDICE

1.	Aspectos Generales	6
1.1.	Metodología.....	6
1.1.1.	Clasificación.....	6
1.2.	Actualización del año 2010 al 2017.....	7
1.3.	Introducción.....	8
1.4.	Justificación.....	10
1.5.	Objetivos.....	11
1.6.	Preguntas clínicas.....	12
2.	Evidencias y Recomendaciones	13
2.1.	Diagnóstico.....	14
2.1.1	Factores de Riesgo.....	14
2.1.2.	Cuadro Clínico.....	17
2.1.2.1	Exploración Neurológica.....	18
2.1.3	Auxiliares Diagnósticos.....	21
2.2.	Tratamiento.....	33
2.2.1	Neuroprotectores.....	34
2.2.1.1	Hipotermia.....	34
2.1.1.2	Medicamentos neuroprotectores.....	41
2.1.2	Anticonvulsivantes.....	45
2.1.3	Líquidos, Electrolitos y Nutrición.....	47
2.3.	Pronóstico y Seguimiento.....	50
3.	Anexos	53
3.1	Algoritmos.....	53
3.2	Cuadros o figuras.....	54
3.3	Protocolo de Búsqueda.....	61
3.3.1	Búsqueda de Guías de Práctica Clínica.....	61
3.3.2	Búsqueda de Ensayos Clínicos Aleatorizados y Estudios Observacionales***.....	62
3.4	Escalas de Gradación.....	63
3.5	Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave.....	65
4.	Bibliografía	67
5.	Agradecimientos	70
6.	Comité Académico	71

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
.....
MED. JUANA PATRICIA GENG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.P. 25504 - I.R.N.E. 11324

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
.....
MED. MARIANELLA SANCHEZ CAMPOS
JEFA DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA - I.R.N.E. Pediatría
C.M.P. 20158 - I.R.N.E. 17210

1. ASPECTOS GENERALES

1.1. Metodología

1.1.1. Clasificación

IMSS-371-10	
Profesionales de la salud	Médicos Pediatras y Neonatólogos
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: P91.6 Encefalopatía hipóxico-isquémica [EHI] P91.60 Encefalopatía hipóxico-isquémica [EHI] no especificada P91.61 Encefalopatía hipóxico-isquémica [EHI] leve P91.62 Encefalopatía hipóxico-isquémica [EHI] moderada P91.63 Encefalopatía hipóxico-isquémica [EHI] grave
Categoría de GPC	Segundo y tercer niveles de atención
Usuarios potenciales	Médicos Pediatras y Neonatólogos
Tipo de organización desarrolladora	Instituto Mexicano del Seguro Social
Población blanco	Recién nacidos ≥ 35 semanas de edad gestacional
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Gobierno Federal Instituto Mexicano del Seguro Social
Intervenciones y actividades consideradas	Diagnóstico clínico Auxiliares diagnósticos Tratamiento: Neuroprotectores
Impacto esperado en salud	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la morbilidad y mortalidad • Disminución de secuelas • Disminución del tiempo de hospitalización
Metodología¹	Delimitación del enfoque y alcances de la guía Elaboración de preguntas clínicas Búsqueda sistemática de la información (Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales) Evaluación de la calidad de la evidencia Análisis y extracción de la información Elaboración de recomendaciones y selección de recomendaciones clave Proceso de validación, verificación y revisión Publicación en el Catálogo Maestro
Búsqueda sistemática de la información	Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Fecha de cierre de protocolo de búsqueda: 5 de mayo 2017 Número de fuentes documentales utilizadas ²¹ , y 28 total de las fuentes utilizadas en la actualización, 2013-2017, especificadas por tipo en el anexo de bibliografía. Guías seleccionadas: 0 Revisiones sistemáticas: 4 Ensayos clínicos: 7 Pruebas diagnósticas: 10 Estudios observacionales: 37 Otras fuentes seleccionadas: 3
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda. Instituto Mexicano del Seguro Social Validación de la GPC por pares clínicos. Instituto Mexicano del Seguro Social
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Actualización	Fecha de publicación: 29/06/2017. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

¹ Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta Guía, puede dirigir su correspondencia a la Coordinación Técnica de Excelencia Clínica, con domicilio en Durango No. 289 Piso 1º, Col. Roma, México, D.F., C.P. 06700, teléfono 55533589.

6
MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
MEG. JUANA PATRICIA GENG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
C.M.P. 25504 - R.U.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
MEG. MARGARETA SANCHEZ CAMPOS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGÍA
C.M.P. 25504 - R.U.E. 17210

1.2. Actualización del año 2010 al 2017

La presente actualización refleja los cambios ocurridos alrededor del mundo y a través del tiempo respecto al abordaje del padecimiento o de los problemas relacionados con la salud tratados en esta guía.

De esta manera, las guías pueden ser revisadas sin sufrir cambios, actualizarse parcial o totalmente, o ser discontinuadas.

A continuación se describen las actualizaciones más relevantes:

1. El Título

- Título desactualizado: **Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la encefalopatía hipóxico-isquémica en el recién nacido**
- Título actualizado: **Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la encefalopatía hipóxico-isquémica**

2. La actualización en Evidencias y Recomendaciones se realizó en:

- **Diagnóstico**
- **Tratamiento**
- **Pronóstico**

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. JUANA PATRICIA GENG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
C.M.P. 25504 - R.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. MARANGEL BANCHEZ CAMPOS
JEFA DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA - Dpto. Pediatría
C.M.P. 30158 - R.N.E. 17219

1.3. Introducción

La encefalopatía hipóxico-isquémica es la lesión producida al encéfalo por uno o varios eventos de asfixia ocurridos en un recién nacido con edad gestacional ≥ 35 semanas, la cual, no puede ser explicada por otra causa. La asfixia puede ocurrir antes, durante y después del nacimiento, se manifiesta principalmente con dificultad para iniciar o mantener la respiración, alteraciones del estado de conciencia, convulsiones (en casos graves), depresión del tono muscular y disminución de reflejos (American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy, 2014 y Douglas-Escobar M. 2015).

La mayoría de los eventos de hipoxia se presentan en la etapa fetal. Aproximadamente el 5% ocurre antes del inicio del trabajo de parto, 85% durante el parto y el 10% restante durante el período neonatal. (Volpe J, 2001).

De los fallecimientos en niños menores de cinco años, los recién nacidos ocupan el 45% de estos, durante la primera semana después del nacimiento se produce el 75% de las muertes y de éstos entre el 25% y el 45% en las primeras 24 horas de vida. Las causas principales de mortalidad en los recién nacidos son: el nacimiento prematuro, bajo peso al nacer, infecciones, asfixia y traumatismos durante el parto. Estas causas explican casi el 80% de las muertes en este grupo de edad (OMS, 2016).

El médico tratante debe comprender la fisiopatología de la lesión producida al cerebro del recién nacido durante el evento de hipoxia-isquemia para poder tratar de forma adecuada esta patología. La lesión evoluciona rápidamente en las primeras horas, para continuar en los siguientes días y posiblemente durante algunas semanas. Sí, el médico tratante entiende la fisiopatología de la encefalopatía hipóxico-isquémica comprenderá el mecanismo de acción de la neuroprotección (Ferriero DM, 2004).

Un flujo sanguíneo cerebral adecuado proporciona suficiente oxígeno y glucosa que ayuda a mantener la homeostasis en el cerebro fetal y a satisfacer las demandas de energía celular. Una variedad de condiciones disminuyen la perfusión cerebral lo cual puede ocurrir antes, durante y después del nacimiento lo que ocasiona disminución del suministro de oxígeno y glucosa. La hipoxia eventualmente provoca disminución del gasto cardíaco fetal, en consecuencia se reduce el flujo sanguíneo cerebral. Cuando la disminución del flujo sanguíneo cerebral es moderado, las arterias cerebrales derivan el flujo sanguíneo de la circulación anterior a la circulación posterior para mantener adecuada perfusión del tronco encefálico, cerebelo y ganglios basales, en consecuencia el daño se produce en la corteza cerebral y las áreas de cuenca de los hemisferios cerebrales. Por otro lado la hipoxia aguda causa una abrupta disminución del flujo sanguíneo cerebral, lo que produce lesión de los ganglios basales y del tálamo (Harteman JC, 2013).

La disminución de la perfusión cerebral pone en movimiento una secuencia de eventos que producen la lesión cerebral, la cual se ha dividido en distintas fases. En la fase aguda, la disminución del flujo sanguíneo cerebral reduce el suministro de oxígeno y glucosa al cerebro, lo que lleva al metabolismo anaeróbico, dando como resultado disminución de la producción de adenosin trifosfato y aumento del ácido láctico. La depleción de adenosin trifosfato reduce el transporte celular y permite la acumulación intracelular de sodio, agua y calcio (Wassink G, 2014).

Cuando la membrana celular se despolariza, se libera el aminoácido glutamato y el calcio fluye hacia la célula a través de los canales de N-metil-D-aspartato. Esta cascada de acontecimientos perpetúa la lesión en un proceso denominado excitotoxicidad.

8
 MINISTERIO DE SALUD
 Hospital Nacional Docente Madre Niño
 SAN BARTOLOMÉ
 MED. JUANA PATRICIA SENG BLAS
 JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
 C.M.P. 25504 - R.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
 Hospital Nacional Docente Madre Niño
 SAN BARTOLOMÉ
 MED. MARIBEL SANCHEZ CAMBOS
 Jefa de Sección de Pediatría
 C.M.P. 25504 - R.N.E. 17210

La peroxidación de ácidos grasos libres, por radicales libres de oxígeno produce mayor daño celular (Ferriero DM, 2004). La falla en la producción de energía, la acidosis, la liberación de glutamato, la peroxidación lipídica y los efectos tóxicos del óxido nítrico conducen a la muerte celular por necrosis y activan las cascadas apoptóticas. Dependiendo del momento en que se encuentre la lesión y de la calidad de la intervención médica, se puede lograr recuperación parcial entre los 30 y 60 minutos después del insulto agudo en la fase primaria de la lesión. La fase latente puede durar entre 1 y 6 horas, se caracteriza por la recuperación del metabolismo oxidativo, inflamación y la continuación de las cascadas apoptóticas activadas (Wassink G, 2014). Un deterioro secundario sigue a la fase latente en los recién nacidos con lesión moderada y grave. La fase secundaria de la lesión ocurre aproximadamente entre las 6 y 15 horas después de haberse producido la lesión. El edema citotóxico, la excitotoxicidad y la insuficiencia de energía secundaria con fallo casi completo de la actividad mitocondrial caracterizan la segunda fase, que conduce a la muerte celular y al deterioro clínico en recién nacidos con lesiones moderadas y graves (Bennet L, 2006). Las convulsiones típicamente ocurren en la segunda fase. La tercera fase ocurre durante el mes posterior al evento hipóxico-isquémico y conlleva la muerte celular, la remodelación del tejido cerebral lesionado y finalmente lleva a la astrogliosis (Bennet L, 2012).

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. JUANA PATRICIA GENG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.P. 25504 - R.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. MIRIANElla SANCHEZ CAMPOS
Jefe de Servicio de Neonatología - Dpto. Pediatría
C.M.P. 30158 - R.N.E. 17210

1.4. Justificación

La incidencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica varía tanto, como la desigualdad socioeconómica entre los diferentes países, en países desarrollados la incidencia se encuentra entre 1 y 8 por cada 1000 nacidos vivos y en países subdesarrollados alcanza 26 por cada 1000 nacidos vivos (Kurinczuk JJ. 2010). Hasta el 60 % de los recién nacidos con Encefalopatía Hipóxico-Isquémica mueren y el 25 % de los sobrevivientes quedan con alguna discapacidad significativa. En lugares con escasos recursos socioeconómicos la morbimortalidad ocasionada por la asfixia es causada probablemente por la falta de personal de salud capacitado y por instalaciones inadecuadas (Ballot DE, 2010).

En México no se cuenta con estudios epidemiológicos robustos que den cuenta de la frecuencia y gravedad con la que se presenta la encefalopatía hipóxico-isquémica, sin embargo suponemos que se comporta como en el resto del mundo. Es evidente la necesidad de realizar investigaciones formales sobre el aspecto epidemiológico, que dé cuenta de la realidad de esta enfermedad en nuestro país.

La encefalopatía hipóxico-isquémica es una de las principales causas de parálisis cerebral infantil, epilepsia, alteraciones del desarrollo neurológico, problemas cognitivos, alteraciones de la conducta, y en casos graves de la muerte. Se estima que el 30% que de los casos de encefalopatía neonatal en las poblaciones desarrolladas y el 60% en las poblaciones en vías de desarrollo tienen evidencia de algún evento de hipoxia-isquemia durante el parto (Kurinczuk JJ. 2010).

La atención médica de los niños con encefalopatía hipóxico-isquémica y sus secuelas representan un alto costo financiero y psicosocial, para el paciente, sus familiares cercanos y la sociedad en la que vive (Kurinczuk JJ. 2010).

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
SAN BARTOLOME
MED. JUANA PATRICIA GONG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.P. 25504 - B.A.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
SAN BARTOLOME
MED. MARGARITA SANDOVAL CANALES
Jefa del Servicio de Neonatología y Cuidado Perinatal
C.M.P. 30758 - B.A.E. 11224

1.5. Objetivos

La Guía de Práctica Clínica **Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la encefalopatía hipóxico-isquémica** forma parte de las guías que integran el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumenta a través del Programa de Acción Específico: Evaluación y Gestión de Tecnologías para la Salud, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2013-2018.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del **segundo y tercer niveles** de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- **Realizar diagnóstico temprano de la encefalopatía hipóxico isquémica**
- **Iniciar tratamiento oportuno de la encefalopatía hipóxico isquémica**
- **Disminuir la morbilidad y mortalidad por encefalopatía hipóxico isquémica**
- **Disminuir el tiempo de estancia hospitalaria**
- **Enviar en forma oportuna a rehabilitación al recién nacido que presente encefalopatía hipóxico isquémica**

Lo anterior favorecerá la mejora en la calidad y efectividad de la atención médica contribuyendo, de esta manera, al bienestar de las personas y de las comunidades, el cual constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"

MED. JUANA PATRICIA GERO BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
C.M.P. 25504 - R.N.C.E. 21224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"

MED. MARIANELLA SÁNCHEZ CAMPOS
Jefa del Servicio de Neurología - Drto. Pediatría
C.M.P. - 30158 - R.N.C.E. 17210

1.6. Preguntas clínicas

1. ¿Cuáles son los factores de riesgo que se relacionan con la presencia de encefalopatía hipóxico isquémica en el recién nacido?
2. ¿Cuáles son los signos y síntomas que hacen sospechar que un recién nacido presenta encefalopatía hipóxico isquémica?
3. ¿Cuáles escalas son útiles para clasificar la gravedad de la encefalopatía hipóxico isquémica en un recién nacido?
4. ¿Cuáles son los estudios de laboratorio y gabinete que son útiles para confirmar en un recién nacido la presencia de encefalopatía hipóxico isquémica?
5. ¿Qué utilidad tienen los llamados neuroprotectores en un recién nacido con encefalopatía hipóxico isquémica?
6. ¿Qué beneficios proporciona la aplicación de hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico isquémica?
7. ¿Cuáles son los criterios para el uso de hipotermia un recién nacido con encefalopatía hipóxico isquémica?
8. ¿Cuál es la utilidad de los medicamentos llamados "neuroprotectores" en el tratamiento del recién nacido con encefalopatía hipóxico isquémica?
9. ¿Cuándo están indicados los anticonvulsivantes en el recién nacido con encefalopatía hipóxico isquémica?
10. ¿Cuáles son las medidas de soporte básicas que se deben realizar en un recién nacido con encefalopatía hipóxico isquémica?
11. ¿Cuál es el pronóstico de los recién nacidos que presentan Encefalopatía encefalopatía hipóxico isquémica?

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. JUANA PATRICIA GENG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.P. 25504 - R.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. MARIANELLA SANCHEZ CAMPOS
Jefe del Departamento de Neonatología - C.M.P. 25504 - R.N.E. 11224

2. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las Evidencias y Recomendaciones provenientes de las guías utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de Evidencias y/o Recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron las escalas: **NICE y Oxford.**

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:

Evidencia	
Recomendación	
Punto de buena práctica	

En la columna correspondiente al nivel de Evidencia y Recomendación, el número o letra representan la calidad de la Evidencia o fuerza de la Recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; el primer apellido e inicial del primer nombre del primer autor y el año de publicación identifica a la referencia bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente:

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	En un estudio de serie de casos realizado por Delahaye en 2003, se evaluó la utilidad del ultrasonido prenatal para el diagnóstico temprano de craneosinostosis en fetos con factores de riesgo, determinado por la disminución del espacio de las suturas craneales; se documentó una sensibilidad de 100% y especificidad de 97% para el ultrasonido.	MUY BAJA ⊖000 GRADE <i>Delahaye S, 2003</i>

13

MINISTERIO DE SALUD Hospital Nacional Docente Madre Niño "SAN BARTOLOME"  MED. JUANA PATRICIA GENS BLAS JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PROSIATRIA C.M.P. 25504 - SOLÉ 11224	MINISTERIO DE SALUD Hospital Nacional Docente Madre Niño "SAN BARTOLOME"  MED. MARIANELLA SANCHEZ CAMPOS Jefe del Servicio de Neurología y Epilepsia C.M.P. 30178-PALE, 11010
---	--

2.1. Diagnóstico

2.1.1 Factores de Riesgo

¿Cuáles son los factores de riesgo que se relacionan con la presencia de encefalopatía hipóxico-isquémica en el recién nacido?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
<p>E</p>	<p>Se podrá sospechar que se trata de encefalopatía hipóxico isquémica, cuando exista:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Repercusión neurológica evidente • Antecedente de evento que haya provocado hipoxia-isquemia (asfixia) aguda cercano al nacimiento (periparto o intraparto), que no pueda explicarse por otras etiologías. 	<p>3 NICE Douglas-Escobar M. 2015 American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. 2014 Volpe JJ. 2012</p>
<p>E</p>	<p>El Comité del Feto y del Recién Nacido de la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia establecieron desde 1996 que para considerar el diagnóstico de Asfixia Neonatal se deben cumplir las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acidosis metabólica o acidosis mixta pH < 7 en muestra de sangre arterial del cordón umbilical • Apgar menor o igual de 3 a los 5 minutos • Alteraciones neurológicas y/o disfunción multiorgánica. 	<p>3 NICE American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. 2014</p>

<p>E</p>	<p>Acidosis en sangre de la arteria umbilical</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con pH menor de 7.0 en sangre de la arteria umbilical o déficit de base mayor o igual de 12 mmol / L o ambos, aumenta la probabilidad de que la encefalopatía neonatal, haya tenido un componente hipóxico durante <i>American Academy of Pediatrics</i> parto. A menor grado de acidemia menor la probabilidad de que haya ocurrido un evento hipóxico. • Si los niveles de pH en gasometrías arteriales están por arriba de 7.20 es poco probable que la hipoxia intraparto haya jugado algún papel en la causa de la encefalopatía neonatal. • Sí, la academia empeora aumenta el riesgo de encefalopatía neonatal. • Hay que considerar que aun en presencia de acidemia significativa, la mayoría de los recién nacidos serán neurológicamente normales. La presencia de la academia metabólica no define por sí misma la aparición de un evento hipóxico-isquémico. 	<p>3 NICE</p> <p><i>American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. 2014</i></p>
<p>E</p>	<p>Apgar a los 5 y 10 minutos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puntuación baja de Apgar a los 5 minutos y 10 minutos confiere un claro aumento del riesgo para el desarrollo de parálisis cerebral. Sin embargo hay que considerar que la mayoría de los bebés con baja puntuación de Apgar no desarrollarán parálisis cerebral • Hay muchas causas por las que se puede tener una puntuación de Apgar baja. Sí, la puntuación de Apgar a los 5 minutos es mayor o igual a 7, es poco probable que la hipoxia-isquemia haya desempeñado un papel importante en la causa de la encefalopatía neonatal. 	<p>3 NICE</p> <p><i>American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. 2014</i></p>
<p>E</p>	<p>Alteraciones neurológicas y/o disfunción multiorgánica</p> <p>Los médicos sospechan la presencia de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica en base a la presencia de manifestaciones neurológicas como cambios en el nivel de conciencia, depresión respiratoria, alteraciones del tono muscular y en casos graves convulsiones. También se pueden encontrar manifestaciones de otros órganos, como hígado (Nivel elevado de transaminasa), riñones (nivel de creatinina elevado), y corazón (fracción elevada de creatina quinasa-MB y troponina T).</p>	<p>3 NICE</p> <p><i>Douglas-Escobar M. 2015</i></p>

15
MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. JUANA PATRICIA GENG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.P. 25504 - R.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. MARIANELLA SANCHEZ CASPOS
JEFA DEL SERVICIO DE NEONATOLOGIA-Orto, Pediatría
C.M.P. 30126 - R.N.E. 14219

<p>R</p>	<p>Para tener la sospecha con fundamentos sólidos, que un recién nacido de término con edad gestacional ≥ 35 semanas presenta Encefalopatía Hipóxico-Isquémica es necesario tener evidencia de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uno o varios eventos relacionados con hipoxia – isquemia perinatal • Acidosis en muestra de sangre de cordón • Apgar ≤ 3 a los 5 minutos • Alteraciones en la exploración neurológica principalmente en el tono muscular y estado de alerta • Afectación en otros órganos o sistemas 	<p>C NICE Douglas-Escobar M. 2015 <i>American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014</i> Volpe JJ. 2012</p>
<p>E</p>	<p>Las siguientes condiciones en el periodo perinatal se consideran factores de riesgo para la presencia de asfixia en el periodo perinatal:</p> <p>Prenatales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteración de los movimientos fetales (sensibilidad del 12 a 50%, especificidad del 91 a 97%) • Prueba sin Estrés (sensibilidad del 14 a 59%, especificidad del 79 a 97%) • Perfil biofísico fetal (valor predictivo positivo 2.5 a 27.4, valor predictivo negativo de 0.2 a 0.9) • Frecuencia Cardíaca Fetal Anormal (FCF) documentada, (sensibilidad del 70%, especificidad 80%) • Trabajo de parto prolongado: OR 10 (IC 95% 4.92 - 20.98) • Sufrimiento fetal agudo OR 22 (IC 95% 10.45 - 46.6) • Enfermedad hipertensiva del embarazo • El uso de oxitocina en cualquier momento del trabajo de parto. <p>Postnatales</p> <ul style="list-style-type: none"> • El pH del cuero cabelludo fetal (sensibilidad 31%, especificidad 93% de FCF monitorizada), • Distocias fetales OR 3 (IC 95% 1.48 - 9.01) • Líquido amniótico meconial: OR 10 [(IC 95% 5.5 - 19.26) • Síndrome de Aspiración de Meconio-OR 90 (IC 95% 12.84 - 1823.45) • Anemia fetal OR 9 (IC 95% 2.87- 27.42) • Malformaciones fetales OR 6 (IC 95% 1.13 - 46.22) • Oligohidramnios OR 5 (IC 95% 1.94 - 14.72) <p>Apgar < 3 al minuto de haber nacido</p>	<p>2+ NICE León PA. 2010</p>

R

Se deberán investigar en el expediente de la madre los antecedentes prenatales arriba señalados, para tener la sospecha fundada que el recién nacido con ≥ 35 semanas de edad gestacional pudo haber presentado evento de hipoxia-isquemia. Así mismo en el expediente del recién nacido se deberán buscar las condiciones postnatales que ponen en riesgo al recién nacido ≥ 35 semanas de gestación para presentar encefalopatía hipóxico-isquémica.

**C
NICE**

León PA, 2010

2.1.2. Cuadro Clínico

¿Cuáles son los signos y síntomas que hacen sospechar que un Recién Nacido presenta Encefalopatía Hipóxico-Isquémica?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
<p>E</p>	<p>Actualmente no se dispone de una prueba clínica para diagnosticar con precisión la Encefalopatía hipóxico-isquémica en un recién nacido ≥ 35 semanas de edad gestacional.</p> <p>Los médicos diagnostican encefalopatía hipóxico-isquémica basándose en la presencia de disfunción neurológica: depresión del nivel de conciencia, a menudo depresión respiratoria, anormalidad del tono y potencia muscular, así como alteraciones de la función del nervio craneal y convulsiones, sin faltar el antecedente de asfixia.</p>	<p>3 NICE</p> <p>Douglas-Escobar M. 2015</p>
<p>E</p>	<p>En el recién nacido ≥ 35 semanas de edad gestacional la encefalopatía hipóxico-isquémica se manifiesta generalmente con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dificultad para iniciar o mantener la respiración • Alteraciones del estado de conciencia • Convulsiones (en casos graves) • Pérdida del tono muscular • Depresión de reflejos 	<p>3 NICE</p> <p>Douglas-Escobar M. 2015</p> <p>American Academy of Pediatrics and The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2014.</p>
<p>R</p>	<p>En un recién nacido ≥ 35 semanas de edad gestacional, con factores de riesgo perinatales para presentar encefalopatía hipóxico-isquémica, se deben de detectar en forma oportuna las manifestaciones neurológicas antes mencionadas.</p>	<p>D NICE</p> <p>Douglas-Escobar M. 2015, American Academy of Pediatrics and The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2014.</p>

17 MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"

MED. IDANA PATRICIA GENG-BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
C.M.P. 25504 - R.O.M.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"

MED. MARIBELLA SANDOZ CAMPOS
Jefa del Servicio de Neonatología - UCI, Pediatría
C.M.P. 25504 - R.O.M.E. 11210

2.1.2.1 Exploración Neurológica

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
<p>E</p>	<p>La presencia de alteraciones neurológicas en un recién nacido con probabilidad de haber sido expuesto a uno a varios eventos de hipoxia-isquemia es indispensable para sospechar daño cerebral.</p> <p>La exploración neurológica se debe realizar desde el momento mismo del nacimiento, ya que los signos y síntomas pueden estar presentes desde el nacimiento o aparecer en horas posteriores, generalmente con un patrón progresivo. La exploración neurológica es de vital importancia para detectar la presencia de encefalopatía aguda.</p>	<p>3 NICE</p> <p><i>American Academy of Pediatrics and The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2014. Volpe JJ. 2001</i></p>
<p>R</p>	<p>En un recién nacido en quien se sospecha la presencia de encefalopatía hipóxico-isquémica se deberá realizar exploración neurológica desde el momento del nacimiento, la cual deberá evaluar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estado de alerta • Tono muscular • Respuestas motoras • Reactividad <p>Después de la evaluación inicial, el seguimiento de las condiciones del recién nacido deben seguirse en forma continua para detectar en oportunamente los cambios que pudieran ocurrir.</p>	<p>D NICE</p> <p><i>American Academy of Pediatrics and The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2014. Volpe JJ. 2001</i></p>

¿Cuáles escalas son útiles para clasificar la gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
 <p>En la actualidad no se cuenta con alguna escala clínica con validación formal que nos ayude a establecer el diagnóstico clínico desde las primeras horas de vida de un recién nacido \geq 35 semanas de edad gestacional, en quien se sospecha que estuvo expuesto a uno a varios eventos de asfixia.</p> <p>Ante la necesidad de iniciar lo más pronto posible algún tratamiento, como es el caso de la hipotermia terapéutica, se han modificado algunas escalas que fueron creadas con fines pronósticos para la función neurológica en el recién nacido que sufrió lesión cerebral por hipoxia-isquemia (a pesar de presentar deficiencias metodológicas en su elaboración). La escala que más se ha usado como base es la de Sarnat, sin embargo varios autores antes y después de este autor han propuesto sus escalas clínicas como Amiel-Tison C/1969 y 1986, Thompson/1997, Miller SP/2004, García-Alix/2012, entre otros.</p> <p>En el Cuadro 1 se describen en resumen las características de las escalas propuestas por los autores antes mencionados.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>
 <p>Con la evidencia disponible no es posible recomendar o no el uso de alguna de las escalas existentes para establecer la gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica, con fines diagnósticos ni pronósticos, debido a los problemas metodológicos encontrados en la elaboración de estas.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>
 <p>Se necesitan protocolos formales para elaborar una escala clínica con buena metodología, ya sea con fines diagnósticos o pronósticos. Es deseable que las escalas diagnósticas ayuden en la toma de decisiones como en el caso decidir quién es candidato a hipotermia terapéutica, lo que implica que debe evaluar a los recién nacidos durante las primeras seis horas de vida, por decir lo menos. Otra forma para conocer el pronóstico de los recién nacidos que recibieron algún tratamiento o los que no lo recibieron.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>

<p>E</p>	<p>Escala de Sarnat (año 1976)</p> <p>Este estudio pretendía dar un enfoque clínico sistemático para identificar los signos neurológicos transitorios que aparecen secuencialmente después de un evento de asfixia cercano o durante el nacimiento de este, así como la relación de la duración de estos signos con el pronóstico.</p> <p>Considerando que la gravedad del daño asfíctico perinatal es difícil de cuantificar, se consideró que la evolución neurológica y los cambios en el electroencefalograma, podrían ser un buen indicador de los cambios neurológicos posteriores, incluida la posible discapacidad.</p>	<p>3 NICE</p> <p>Sarnat HB, 1976 Douglas-Escobar M, 2015</p>
<p>E</p>	<p>El estudio de Sarnat pretendía a partir de un enfoque clínico sistemático:</p> <ul style="list-style-type: none"> Identificar los signos neurológicos transitorios que aparecen secuencialmente después de un evento de asfixia cercano o durante el nacimiento Conocer la relación de la duración de estos signos con el pronóstico neurológico <p>Considerando que la gravedad del daño asfíctico perinatal es difícil de cuantificar, se consideró que la evolución neurológica y los cambios en el Electroencefalograma, podrían ser un buen indicador de los cambios neurológicos posteriores, incluida la posible discapacidad.</p> <p>En el estudio se incluyeron 21 recién nacidos mayores de 36 semanas de gestación que sufrieron asfixia perinatal pero no hipoxia crónica. A partir de las características clínicas y electrocardiográficas se establecieron tres etapas clínicas, que en general contienen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Etapa 1. Duración menor de 24 horas, se caracterizó por un estado hiperalerta y electroencefalograma normal Etapa 2. Presencia de estado letárgico y en ocasiones convulsiones multifocales, con EEG que mostró un patrón periódico a veces precedido por actividad delta continua Etapa 3. Generalmente se encontraban estuporos, flácidos, con funciones deprimidas del tronco cerebral y de las funciones autonómicas, el EEG era isopotencial o tenía descargas periódicas poco frecuentes. <p>(Cuadro 2)</p>	<p>3 NICE</p> <p>Sarnat HB, 1976 Douglas-Escobar M, 2015</p>

	<p>Los autores concluyen que el pronóstico de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica es bueno si no entran en la etapa 3 y si la duración total de la etapa 2 es menor de cinco días, seguido por la recuperación completa tanto clínica como electroencefalográfica.</p> <p>La persistencia de la etapa 2 durante más de siete días o el fracaso del EEG para volver a la normalidad se asociaron con posterior deterioro neurológico, incluso la muerte.</p>	
	<p>La escala propuesta por Sarnat es un buen punto de inicio ya que al final evaluaría los signos clínicos con una medida dura como el electroencefalograma, podría hacerse una protocolo para una escala diagnóstica y otro para la pronóstica, dado que requieren de diferente diseño de investigación. Por supuesto que dentro de la buena metodología se deberá contar con un adecuado tamaño de muestra entre otros.</p> <p>Actualmente la escala de Sarnat es la que más se usa ya que en la práctica clínica ha demostrado cierta utilidad para evaluar la gravedad y el pronóstico del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica, por este motivo la mencionamos con más detalle. En estas condiciones el médico tratante elegirá la escala que desee.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>

2.1.3 Auxiliares Diagnósticos

¿Cuáles son los estudios de laboratorio y Gabinete que son útiles para confirmar en un Recién Nacido la presencia de encefalopatía hipóxico-isquémica?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	<p>En la actualidad no se cuenta con ninguna prueba diagnóstica para confirmar la presencia de encefalopatía hipóxico-isquémica, que se pueda aplicar en la cama del paciente.</p>	<p>3 NICE Douglas-Escobar M, 2015</p>

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. JUANA PATRICIA GONG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.H.P. 25504 • R.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. MARIANELLA SÁNCHEZ CAMPOS
Jefe del Servicio de Neonatología - Dept. Pediatría
C.H.P. 20118 • R.N.E. 17010

Ultrasonografía craneal		
E	<p>El ultrasonido craneal es una herramienta de gran reputación para la imagen cerebral en neonatos críticamente enfermos. Es seguro, relativamente barato y fácil de usar, incluso cuando un paciente es inestable. Además, está libre de radiación y permite imágenes en serie.</p> <p>Las posibilidades del ultrasonido craneal se han ido ampliando. Sin embargo, en muchas unidades de cuidados intensivos neonatales, bajo un enfoque integral centrado en ajustes óptimos, uso de sondas, múltiples ventanas acústicas y técnicas Doppler mejoran la calidad de la imagen, en manos experimentadas.</p> <p>La adición de estudios Doppler permite la detección de la permeabilidad de grandes arterias y venas intracraneales. Se pueden obtener velocidades de flujo e índices.</p> <p>Con el tiempo, la calidad de CUS ha mejorado drásticamente, con el avance de la técnica que conduce a una mayor resolución, procesamiento de imágenes más rápido y visualización digital y copia de seguridad. Estructuras cerebrales importantes pueden ser visualizadas adecuadamente usando ajustes óptimos.</p>	<p>3 NICE <i>Ecury-Goossen GM, 2015</i></p>
E	<p>Desde el punto de vista de algunos autores la ultrasonografía de cráneo carece de sensibilidad diagnóstica ya que no establece la naturaleza y extensión de la lesión cerebral en las formas comunes de lesión por hipoxia-isquemia.</p>	<p>3 NICE <i>American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy, 2014</i></p>
E	<p>En un meta-análisis se encontró que el ultrasonido craneal tiene muy baja sensibilidad y especificidad como prueba diagnóstica para encefalopatía hipóxico-isquémica: sensibilidad de 0.683 (95%CI: 0.519-0.819), y especificidad de 0.459 (95%CI: 0.295-0.631).</p>	<p>1a Oxfor <i>Lin B, 2014</i></p>
E	<p>El ultrasonido craneal en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica en estadio leve mostro cambios hiperecoicos en la sustancia blanca alrededor del ventrículo, mientras que en el estadio moderado y grave tales cambios hiperecoicos fueron difusos en ambos hemisferios con ecos no claros de las estructuras cerebrales.</p>	<p>2b Oxfor <i>Wang N, 2014</i></p>

<p>E</p>	<p>La ultrasonografía craneal tiene las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es un estudio no invasor • De bajo costo • No somete a radiación al recién nacido • Útil en recién nacidos con inestabilidad hemodinámica porque se puede realizar en la cuna de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales 	<p>3 NICE Ecury-Goossen GM, 2015 van Wezel-Meijler G, 2010</p>
<p>E</p>	<p>La ultrasonografía craneal en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica tiene varios propósitos, entre los que destacan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Establece el momento en que se produjo el evento de hipoxia-isquemia • Monitoriza la evolución • Distingue la lesión por hipoxia-isquemia de otras causas de encefalopatía neonatal • Distingue varios patrones de lesión cerebral hipóxico-isquémica, principalmente lesión a la sustancia gris profunda y –aunque con mayor dificultad- lesión a la sustancia blanca subcortical (en recién nacidos de término o muy cercanos al término) 	<p>3 NICE Ecury-Goossen GM, 2015 van Wezel-Meijler G, 2010</p>
<p>E</p>	<p>Ultrasonido Doppler La ecografía transcraneana puede proporcionar información dinámica sobre el flujo sanguíneo cerebral en recién nacidos y los parámetros hemodinámicos de las ramas centrales de la arteria cerebral media son valiosos para el diagnóstico clínico y la intervención temprana de la encefalopatía hipóxico-isquémica. Las evaluaciones hemodinámicas con Doppler por pulso de las ramas centrales de la arteria cerebral media demostraron una disminución significativa en Vs y un aumento en IR independientemente de la gravedad de encefalopatía hipóxico-isquémica (P <0.05). Además, los valores de Vs y RI en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada difirieron significativamente (P <0.05) de aquellos con encefalopatía hipóxico-isquémica grave, que tenían valores Vs y RI comparables (P > 0.05). La ecografía y el Doppler RI fueron de poco valor, porque los hallazgos en etapa temprana resultaron casi siempre normales.</p>	<p>2b Oxfor Wang N, 2014</p>

<p>E</p>	<p>Electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG) El electroencefalograma de amplitud integrada se deriva de un EEG reducido, generalmente se utilizan solo uno (de un par de electrodos biparietales) o dos canales (de cuatro electrodos, un canal por cada hemisferio). El procesamiento del EEG incluye un filtro asimétrico de paso de banda que atenúa fuertemente la actividad debajo de 2 Hz y por arriba de 15 Hz, compresión de amplitud semilogarítmica, rectificación, suavizamiento y compresión del tiempo. El despliegue de la amplitud es lineal entre 0 y 10 mcV y logarítmico entre 10 y 100 mcV. Esto aumenta la identificación de los cambios en la actividad de bajo voltaje evitando la sobrecarga a amplitudes altas.</p>	<p>3a Oxford Hellstrom-Westas, 2006</p>
<p>E</p>	<p>El electroencefalograma de amplitud integrada es un estudio que se puede realizar en la cuna del recién nacido, actualmente es usado para identificar posibles candidatos a la terapia con hipotermia después uno o varios eventos de asfixia perinatal. Se usa para detectar convulsiones y para guiar el término de la terapia de mantenimiento en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica grave.</p>	<p>1a Oxford Chandrasekaran M, 2017</p>
<p>E</p>	<p>El aEEG realizado en las primeras 6 horas de vida se considera uno de los mejores predictores a los 18 meses de vida en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica no tratada con hipotermia.</p>	<p>1a Oxford Chandrasekaran M, 2017</p>
<p>E</p>	<p>Se ha demostrado que un aEEG que recupera la actividad de voltaje de fondo a las 48 horas se relaciona con resultado neurológico normal.</p>	<p>1a Oxford Chandrasekaran M, 2017</p>
<p>E</p>	<p>En los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica clasificada como moderada o grave, que fueron sometidos a hipotermia terapéutica, destacan dos observaciones clínicamente relevantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un trazo persistentemente y gravemente anormal a las 48 h de edad o más, predice un resultado adverso (valor predictivo positivo 85% y odds ratio de diagnóstico 67 a las 48 horas) • A las 6 horas de edad, el trazo del aEEG en los recién nacidos tratados con hipotermia tiene buena sensibilidad 96% (95% IC 89 a 97%) pero desafortunadamente, la especificidad fue de 39% (95% IC 32 a 45%) bastante pobre. 	<p>1a Oxford Chandrasekaran M, 2017</p>

<p>E</p>	<p>El valor predictivo de un trazo anormal en el electroencefalograma de amplitud integrada tomado a las 6, 24, 48 y 72 horas de edad, en recién nacidos sometidos a hipotermia terapéutica por presentar encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o grave pone de relieve dos observaciones clínicamente importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un trazo persistentemente gravemente anormal a las ≥ 48 h de edad predice un resultado adverso (valor predictivo positivo 85% y odds ratio de diagnóstico 67 a las 48 h) • La sensibilidad combinada y la especificidad de un trazo anormal a las 6 h de edad para predecir el resultado adverso fue de 96% (95% IC 91 a 98%) y 39% (95% IC 32 a 46%). El odds ratio diagnóstico de un trazo anormal fue máximo a las 48 h (66,9 (IC del 95%: 19,7, 227,2)) 	<p>1a Oxford Chandrasekaran M, 2017</p>
<p>R</p>	<p>En todo recién nacido con signos de encefalopatía hipóxico isquémica, debe vigilarse la actividad electrocortical, por medio de electroencefalograma de amplitud integrada, cuyos hallazgos deben ser clasificados según los trazos de base, ciclos de vigilia-sueño y actividad paroxística ictal. Ayudará a decidir si el paciente es candidato a la utilización de hipotermia terapéutica y a establecer el pronóstico.</p>	<p>A Oxford Chandrasekaran M, 2017</p>
<p>R</p>	<p>Realizar EEG de canales múltiples dentro de las 6 horas siguientes al evento asfíctico y graduarlo de acuerdo a la escala mostrada en el Cuadro 3.</p>	<p>C NICE Murray DM, 2009</p>
<p>E</p>	<p>Varios estudios han mostrado considerable desacuerdo en los grados individuales de la encefalopatía hipóxica isquémica entre el aEEG y el EEG convencional (cEEG), al compararlos en el mismo paciente. Por ejemplo, cuando solo se utiliza el aEEG para clasificar la gravedad de la lesión hipóxica-isquémica, 17% de aquellos que requieren tratamiento no se detectan, y hasta 43% de aquellos con trazos normales o levemente anormales son clasificados con encefalopatía moderada o grave y sometidos a hipotermia de manera inapropiada. Por lo tanto, el cEEG debe mantenerse como el estándar de oro para evaluar la gravedad de la encefalopatía secundaria a asfisia perinatal.</p>	<p>3 NICE Walsh BH, 2011</p>

R	<p>Se recomienda realizar cEEG dentro de las primeras 24 horas posteriores al evento asfíctico en las unidades que cuenten con el recurso físico. El estudio deberá ser revisado por el neurólogo capacitado en la interpretación del EEG en la etapa neonatal.</p>	<p>B Oxford Walsh BH, 2011</p>
E	<p>Tomografía Computarizada de Cráneo (TCC) La tomografía computarizada de cráneo (TCC) no es útil en recién nacidos; la razón de su limitada utilidad es alto contenido de agua que tiene el cerebro a esta edad, porque reduce el contraste entre el tejido normal y el lesionado. La TCC es todavía menos útil en recién nacidos prematuros en quienes la lesión de la sustancia blanca es común; en un momento dado la TCC se puede usar en recién nacidos de término que han sufrido lesión en la sustancia gris. Es de llamar la atención, el riesgo tan grande que representa para el recién nacido la exposición a una radiación tan intensa que recibirá durante el estudio de TCC.</p>	<p>3a Oxford Bano S, 2017 Barkovich AJ, 2005</p>
E	<p>Aunque la TCC tiene mayor sensibilidad, especificidad y concordancia inter-observador que la ultrasonografía en la detección de lesión cerebral hipóxico – isquémica como: infartos cerebrales focales y multifocales, cambios isquémicos globales, encefalomalacia quística, infartos cerebelares, de los ganglios basales, talámicos y del tallo cerebral, su utilidad es muy limitada en recién nacidos.</p>	<p>3a Oxford Khan IA, 2010</p>
R	<p>No se recomienda realizar TCC en recién nacidos con sospecha de lesión cerebral por encefalopatía hipóxico– isquémica perinatal, porque los hallazgos son poco concluyentes y de confiabilidad limitada. Además de la gran exposición a la radiación que se requiere para llevar a cabo el estudio.</p>	<p>B Oxford Bano S, 2017 Blankenberg FG, 2000</p>
E	<p>Resonancia magnética La resonancia magnética identifica el lugar exacto de la lesión, así como, su extensión y gravedad. Nuevas técnicas de imagen como la difusión de imágenes ponderadas y la espectroscopía de resonancia magnética son más sensibles para diagnosticar lesión cerebral, lo que favorece el diagnóstico temprano y el inicio oportuno del tratamiento.</p>	<p>1c Oxford Boichot C, 2006 Heinz ER, 2009 3a Oxford Bano S, 2017 Varghese B, 2016</p>

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
ME7. JUANA PATRICIA GENG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
C.M.P. 25504 / R.A.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. MARISABELLA SANCHEZ CAMPOS
Jefa del Servicio de Neoradiología - C.M.P. Maternidad
C.M.P. 30158 - R.A.E. 17218

<p>E</p>	<p>La resonancia magnética es la modalidad de neuroimagen con buena sensibilidad y especificidad para identificar la lesión cerebral secundaria a hipoxia-isquemia.</p> <p>La imagen cerebral neonatal en comparación con el cerebro adulto, se utiliza un tiempo de repetición relativamente mayor para T1 (800 ms) y T2 (6500 ms) para optimizar la relación señal-ruido y la diferenciación de la sustancia gris-blanca.</p>	<p>1c Oxford Varghese B, 2016</p>
<p>E</p>	<p>La resonancia magnética convencional es menos sensible que las nuevas técnicas de imagen como la de difusión ponderada de imágenes y resonancia magnética por espectroscopía en el diagnóstico de lesión cerebral aguda; Sin embargo, pueden ayudar a excluir otras causas de encefalopatía como malformación congénita, neoplasia, infarto cerebral y hemorragia.</p>	<p>1c Oxford Varghese B, 2016</p>
<p>E</p>	<p>En la resonancia magnética convencional, la lesión de la sustancia gris (corteza y materia gris profunda) demuestra una hiperintensidad característica en T1 y una hiperintensidad en T2 variable dependiendo de la duración de la imagen y de una afección patológica como hemorragia, encefalomalacia o gliosis. La lesión de la materia blanca da como resultado hipotensidad en T1 e hiperintensidad en T2 por edema secundario a isquemia o encefalomalacia quística, la lesión de la sustancia blanca con hiperintensidad en T1 anormal y sin hipotensidad marcada en T2 denota astrogliosis.</p>	<p>1c Oxford Varghese B, 2016</p>
<p>E</p>	<p>La secuencia de recuperación de inversión de atenuación de fluido (FLAIR) es particularmente útil para demostrar leucomalacia quística y gliosis. La difusión ponderada de imágenes puede demostrar edema citotóxico (debido a lesión cerebral hipóxica) en la fase aguda antes de los cambios de intensidad de la señal son evidentes en las imágenes convencionales en T1 o T2. El edema citotóxico puede ser visto como una restricción de difusión en difusión ponderada de imágenes evidenciada por el aumento de la intensidad de la señal en difusión ponderada de imágenes y disminuir la intensidad de la señal en el correspondiente mapeo del coeficiente de difusión aparente.</p>	<p>1c Oxford Varghese B, 2016 3a Oxford Bano S, 2017</p>

<p>E</p>	<p>La limitación de la difusión ponderada de imágenes es que puede dar un resultado falso negativo si se realiza dentro de las primeras 24 horas de la lesión de hipoxia-isquemia.</p> <p>La resonancia magnética por espectroscopía realizada dentro de las primeras 24 horas después del nacimiento en un recién nacido a término es muy sensible a la gravedad de la lesión cerebral HI y puede predecir el resultado adverso.</p>	<p>1c Oxford Varghese B, 2016</p> <p>3a Oxford Bano S, 2017</p>
<p>E</p>	<p>La resonancia magnética tiene mayor sensibilidad para la detección de lesión cortical y marcadamente menor variabilidad interobservador que la ecografía.</p> <p>Las imágenes de resonancia magnética de alta calidad dan la mayor información acerca de la gravedad del daño cerebral en el neonato asfixiado en el período neonatal temprano.</p> <p>En el día uno el edema puede observarse en las imágenes con difusión reforzada y en las primeras imágenes T2; estos hallazgos predicen el pronóstico.</p> <p>El aumento en el nivel de lactato predice un pobre pronóstico y puede ser identificado mediante la espectroscopia de protones con resonancia magnética desde las primeras horas de vida.</p> <p>El acortamiento T1 se desarrolla en estructuras dañadas en los siguientes 2 – 3 días y el acortamiento en el T2 en los siguientes 6 – 7 días.</p> <p>Finalmente, la evolución en las imágenes T1 y T2 está lo suficientemente bien establecida para permitir determinar el momento de la lesión mediante la RM lo que puede tener implicaciones legales.</p> <p>Además de su utilidad en la valoración de la lesión hipóxico - isquémica, la resonancia magnética permite evaluar el cerebro entero, los espacios extraparenquimatosos y la médula, por lo que pueden identificarse patrones de lesión y establecer diagnósticos.</p> <p>El cerebelo y tallo cerebral que son difíciles de evaluar por ultrasonografía son fácilmente observados por resonancia magnética</p>	<p>1c Oxford Baichat C, 2006 Heinz ER, 2009</p> <p>3a Oxford Bano S, 2017 Varghese B, 2016</p>

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. JUANA PATRICIA GENG-BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.P. 25504 - R.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. MARGARELLA SANCHEZ CAMPOS
Jefa del Servicio de Neurología - Onco. Pediatría
C.M.P. 30158 - R.N.E. 17218

<p>E</p>	<p>La RM por difusión es la secuencia de mayor utilidad en el diagnóstico de isquemia cerebral, edema vasogénico, trauma craneal, infecciones, masas intracraneales y lesión cerebral hipóxico isquémica perinatal. Sin embargo, la sensibilidad de la RM por difusión en la detección de la lesión hipóxica puede verse afectada por el patrón del daño isquémico, menor cuando el daño es en la sustancia gris profunda y mayor en el compromiso exclusivo de la corteza cerebral.</p>	<p>3a Oxford Maas LC, 2005 Heinz ER, 2009</p>
<p>E</p>	<p>Los hallazgos en la resonancia magnética en casos de hipoxia neonatal grave incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento en la intensidad de la señal en los ganglios basales en las imágenes T1 • Aumento en la intensidad de la señal en el tálamo en las imágenes T1 • Ausencia del aumento en la intensidad de la señal en la rama posterior de la cápsula interna en las imágenes T1 (signo de la rama posterior "ausente") • Difusión restringida en los ganglios basales, rama posterior de la cápsula interna o el tálamo, manifestada por señal "brillante" en las imágenes por difusión y reducción en los valores del coeficiente de difusión aparente en los mapas de coeficientes de difusión. 	<p>1c Oxford Boichot C, 2006 Heinz ER, 2009</p>
<p>E</p>	<p>Indicaciones para realizar resonancia magnética</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neonatos a término con encefalopatía hipóxica isquémica estadios 2 y 3, imágenes T1, T2 y por difusión que proveen información diagnóstica (isquemia-hipoxia global, infarto arterial focal) momento de la lesión y pronóstico. El momento recomendado para el estudio es del 7° al 21° día. • Neonatos pretérmino para diagnóstico y pronóstico de lesión encefálica, malformaciones congénitas del sistema nervioso central y en imágenes diagnósticas dudosas en el ultrasonido transfontanelar. 	<p>3a Oxford Ment LR, 2002. Woodward LJ, 2006</p>
<p>R</p>	<p>Es recomendable que en todo recién nacido ≥ 35 semanas de gestación con lesión cerebral secundaria a encefalopatía hipóxico-isquémica, se realice resonancia magnética, entre el 7° y 21° día de edad, para establecer la gravedad del daño y el pronóstico, en las unidades que cuenten con el recurso físico.</p>	<p>B Oxford Ment LR, 2002 Woodward LJ, 2006</p>

<p>E</p>	<p>Angiografía por resonancia magnética</p> <ul style="list-style-type: none"> • La angiografía por resonancia magnética permite identificar lesiones vasculares que pueden conducir a sangrado o infartos, sin necesidad de realizar angiografía con catéter. La correlación entre los hallazgos histopatológicos y la resonancia magnética es excelente con un coeficiente kappa de 0.66 • La resonancia magnética convencional no es capaz de detectar el aumento en glía ni de apoptosis, lo que sí puede hacer la resonancia magnética con difusión reforzada • Las mejores secuencias combinadas para detectar encefalopatía hipóxico-isquémica en el periodo neonatal temprano mediante resonancia magnética es la resonancia en T1 y T2 reforzadas y la imagen con difusión reforzada. Esta última es capaz de detectar cambios más tempranos secundarios a la lesión • Los mapas de coeficientes aparentes de difusión mejoran la detección de las alteraciones 	<p>3a Oxford</p> <p>Liaw L. 2008 Vermeulen RJ. 2008 Wolf RL. 2001</p>
<p>R</p>	<p>Se podrá realizar la angiografía por resonancia magnética en cuanto las condiciones clínicas del recién nacido permitan su traslado, utilizando las siguientes secuencias: T1 y T2 convencionales, T1 y T2 reforzadas (weighted), difusión reforzada y coeficientes aparentes de difusión.</p> <p>Se recomienda que se realice durante la primera semana de vida para determinar extensión de la lesión encefálica, evolución y pronóstico.</p>	<p>B Oxford</p> <p>Liaw L. 2008 Vermeulen RJ. 2008 Wolf RL. 2001</p>
<p>E</p>	<p>Biomarcadores</p> <p>Actualmente, El diagnóstico de encefalopatía hipoxico-isquémica depende de la observación de signos clínicos y en conjunto con la tomografía computarizada, resonancia magnética, ultrasonido y electroencefalograma. Sin embargo, estos exámenes tienen limitaciones en su eficacia para realizar el diagnóstico temprano.</p> <p>Los biomarcadores en la circulación sanguínea son factores bioquímicos liberados por tejidos u órganos específicos, los niveles de expresión reflejan un estado fisiológico o patológico específico de los tejidos y órganos.</p> <p>La detección precisa de biomarcadores de fluidos corporales en la encefalopatía hipoxico-isquémica en el recién nacido es importante, ya que permitirá realizar acciones para disminuir la morbilidad, mortalidad y el grado de discapacidad. Además, el biomarcador podrá evaluar la efectividad de la hipotermia terapéutica, y eventualmente la actividad</p>	<p>3a Oxford</p> <p>Lv H, 2015</p>

31
MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"

.....
MED. JUANA PATRICIA GENS BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.P. 25504 - I.N.M.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"

.....
MED. MARIANELLA SANCHEZ CAMPOS
Jefa del Servicio de Hematología - Ucto. Neonatal
C.M.P. 25504 - I.N.M.E. 11224

	de las células madre, factor de nutrición neural y fármacos neuroprotectores.	
E	<p>Recientemente, se han encontrado algunos biomarcadores que podrían complementar la obtención de imágenes con la resonancia magnética que ayudarán a establecer el pronóstico de la Encefalopatía Hipoxico-Isquémica.</p> <p>Actualmente, no hay un único marcador que pueda diagnosticar la enfermedad con cien por ciento de certeza. Los marcadores LDH y CK-BB, S-100β y Activin Amight son los mejores biomarcadores. Para predecir la discapacidad neurológica a largo plazo GAPP y UCH-L1 son los biomarcadores más útiles, especialmente si se combinan con otros marcadores o con monitorización de imágenes. Se sabe que los tejidos neurales son la única fuente de proteína Tau, por lo tanto, debe ser desarrollado activamente para uso clínico en el diagnóstico y tratamiento. Además, la investigación futura debe optimizar el uso de múltiples biomarcadores para establecer un método unificado, estándar para mejorar la precisión del diagnóstico de Encefalopatía Hipoxico-Isquémica.</p>	<p>3a Oxford</p> <p>Lv H, 2015</p>
E	<p>En la actualidad los biomarcadores estudiados para detectar lesión cerebral en recién nacidos, tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo son los siguientes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biomarcadores relacionados a Lesión de Tejido Nervioso (S100β, Enolasa Neuronal específica NSE) • Biomarcadores relacionados a lesión vascular cerebral y Barrera Hemato-encefálica (Factor de crecimiento vascular endotelial) • Biomarcadores relacionados a Estrés Oxidativo (Superóxido Dismutasa) (Factor de Necrosis Tumoral alfa <i>TNF-α</i>, Interleucinas) • Biomarcadores relacionados a inflamación (<i>TNF-α</i>, Interleucinas) • Biomarcadores relacionados a metabolismo (DHL, CK-BB, Glutamto) 	<p>3a Oxford</p> <p>Lv H, 2015</p>
R	<p>Por el momento no es posible recomendar el uso rutinario de los biomarcadores para el diagnóstico de Encefalopatía Hipoxico-Isquémica, debido al estado que aún tienen los estudios. Deberán mostrar sensibilidad y especificidad adecuadas para poder ser pilares en la toma de decisiones relacionadas con el tratamiento por el momento solo la hipotermia terapéutica, así como establecer el pronóstico a corto y largo plazo.</p>	<p>B Oxford</p> <p>Lv H, 2015</p>

2.2. Tratamiento

¿Cuáles son los objetivos generales del tratamiento del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	<p>Los objetivos generales en el manejo del paciente recién nacido que ha tenido un evento hipóxico - isquémico y en riesgo de continuar con una lesión progresiva son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificar en forma temprana del paciente de alto riesgo • Establecer medidas de terapia básicas para facilitar una adecuada perfusión y nutrición cerebral • Iniciar lo más pronto las mMedidas de neuroprotección 	<p>4 NICE <i>Perlman JM. 2006</i></p>
R	<p>El tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica deberá centrarse en</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificar en forma temprana del paciente de alto riesgo • Establecer medidas de terapia básicas para facilitar una adecuada perfusión y nutrición cerebral • Iniciar lo más pronto las mMedidas de neuroprotección 	<p>D NICE <i>Perlman JM. 2006</i></p>

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
.....
MED. JUANA PATRICIA GENG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
C.H.P. 25504 - R.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
.....
MED. MARIANELLA SANCHEZ CAMPOS
Jefe del Servicio de Neonatología - Dept. Pediatría
C.H.P. 25156 - R.N.E. 17210

2.2.1 Neuroprotectores

2.2.1.1 Hipotermia

¿Qué utilidad tienen los neuroprotectores en el recién nacido con Encefalopatía Hipóxico-Isquémica?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	<p>Existe evidencia que la hipotermia inducida (enfriamiento) en los recién nacidos, que sufrieron falta de oxígeno al nacer reduce la muerte o la discapacidad, sin aumentar la discapacidad en los supervivientes.</p> <p>Esto significa que se espera que el enfriamiento disminuya la probabilidad de que el recién nacido muera, y que si sobrevive, el enfriamiento disminuirá la posibilidad de mayor discapacidad. La falta de oxígeno antes y durante el nacimiento puede destruir las células cerebrales de un recién nacido y el daño causado por la falta de oxígeno continúa por algún tiempo después.</p> <p>Una forma de detener este daño es inducir hipotermia, ya sea enfriar el cuerpo del recién nacido o simplemente la cabeza, durante horas o días. Este tratamiento puede reducir la cantidad de daño a las células cerebrales.</p>	<p>3 NICE Jacobs SE, 2013</p>
E	<p>La hipotermia terapéutica es considerada el estándar de atención en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica</p> <p>El tratamiento utiliza hipotermia leve en el rango de 33,5 ° C a 35,0 ° C. Varios ensayos multicéntricos grandes demostraron que la terapia es segura y eficaz. Un análisis reciente de metaanálisis revisó los resultados de siete ensayos de hipotermia, que sumaron 1214 recién nacidos donde encontraron que la hipotermia terapéutica sistémica redujo el riesgo de muerte y discapacidades neurológicas a los 18 meses de edad</p>	<p>3 NICE Douglas-Escobar M. 2015</p>

<p>E</p>	<p>Los mecanismos por los cuales la hipotermia proporciona neuroprotección son:</p> <ul style="list-style-type: none"> Disminución del consumo cerebral de oxígeno Retarda la disminución de fosfocreatina/fósforo inorgánico (PCr/PI) Suprime la actividad citotóxica de los aminoácidos excitadores Inhibición de la liberación de glutamato. Inhibe la actividad de la sintetasa del óxido nítrico Disminuye el nivel de interleucina-1Beta Disminuye la liberación de citocinas tóxicas por la microglia/glia Suprime la actividad de los radicales libres y peroxidación lipídica Suprime la apoptosis, por disminución de la actividad de la caspasa-3-like Disminuye la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, la presión intracraneal y el edema cerebral <p>Disminución de la síntesis y liberación de neurotransmisores</p>	<p>2++ NICE</p> <p>Jacobs SE, 2013</p>
<p>E</p>	<p>Hay evidencia de ensayos realizados para demostrar que la hipotermia inducida ayuda a mejorar la supervivencia y el desarrollo en lactantes evaluados a los 18 a 24 meses de edad que presentaron encefalopatía hipóxico-isquémica.</p>	<p>3 NICE</p> <p>Jacobs SE, 2013</p>
<p>R</p>	<p>Aun es necesario realizar investigación para identificar claramente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Las condiciones que deben tener los recién nacidos que se van a someter a enfriamiento Cuál es la mejor forma de enfriamiento, corporal o cefálica Duración del procedimiento 	<p>D NICE</p> <p>Jacobs SE, 2013</p>

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"

.....
MED. JUANA PATRICIA GENG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.P. 25504 - R.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"

.....
MED. MARIANGELA SANCHEZ CAMPOS
Jefe del Servicio de Neurología - Div. Pediatría
C.M.P. 30105 - R.N.E. 11224

¿Qué beneficios proporciona la aplicación de hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	<p>Se ha demostrado que la hipotermia reduce en forma estadísticamente importante la mortalidad (RR 0.75, (95% CI 0.64 a 0.88)); y en su discapacidad neurológica en los sobrevivientes (RR 0.77 (95% CI 0.63 a 0.94)).</p> <p>Al evaluar en forma conjunta la hipotermia terapéutica resultó en una reducción estadísticamente significativa y clínicamente importante en el resultado combinado de mortalidad o discapacidad grave del desarrollo neurológico a los 18 meses de edad (RR típico 0,75 (IC 0,68-0,83 95%); DR típica -0,15, IC -0,20 a 95% -0,10). Los beneficios del enfriamiento sobre la supervivencia y el desarrollo neurológico superan los efectos adversos a corto plazo.</p>	<p>2++ NICE</p> <p>Jacobs SE, 2013</p>
E	<p>Existen dos formas de inducción de hipotermia terapéutica: cerebral selectiva y corporal total (sistémico). La evidencia actual no ha demostrado diferencia entre la efectividad y seguridad del enfriamiento sistémico en comparación con el enfriamiento cefálico.</p>	<p>2++ NICE</p> <p>Jacobs SE, 2013 Sarkar S, 2009 Shankaran S, 2012</p>
E	<p>Se realizó un estudio retrospectivo de lesiones encontradas por resonancia magnética en pacientes manejados en enfriamiento sistémico y enfriamiento cefálico, el cual encontró mayor frecuencia de alteraciones en el paciente manejado bajo enfriamiento cefálico (74%) (p=0.0132, OR 3.4, 95% CI 1.3 a 8.8). Sin embargo se requiere de estudios para ampliar la muestra y realizar seguimiento para valorar las ventajas o desventajas de ambos.</p>	<p>2+ NICE</p> <p>Sarkar S, 2012</p>
E	<p>Los equipos de hipotermia sistémica tienen un menor costo que los equipos de hipotermia selectiva; permiten una adecuada accesibilidad a la cabeza del recién nacido para la monitorización de la actividad electrocortical mediante EEG y la evaluación ecográfica cerebral. Además se puede utilizar a pesar de traumatismo cerebral asociado.</p>	<p>3 NICE</p> <p>Blanco D, 2011</p>

<p>R</p>	<p>Con la evidencia disponible no se puede recomendar un método de hipotermia sistémico o cefálico. Queda a consideración del médico tratante quien evaluará las características específicas del recién nacido y los recursos físicos con los que cuenta.</p>	<p>B NICE Jacobs SE. 2013 Sarcar S. 2012 Blanco D. 2011</p>
<p>E</p>	<p>Hipotermia terapéutica y terapias emergentes</p> <p>Aunque las características fisiopatológicas de la encefalopatía hipóxico-isquémica son complejas, los múltiples pasos que conducen al daño celular proporcionan muchas oportunidades para la intervención terapéutica.</p> <p>Actualmente se están realizando estudios para identificar otros agentes que pudieran ser sinérgicos con la hipotermia terapéutica, tales como el xenón, eritropoyetina, melatonina, y la terapia con células madre.</p>	<p>3 NICE Douglas-Escobar M. 2015</p>

¿Cuáles son los criterios para el uso de Hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
<p>E</p> <p>Criterios de inclusión para hipotermia terapéutica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recién nacidos de ≥ 35 semanas de gestación • Peso de ≥ 1800 gramos • Menos de 6 horas de vida • Evidencia de asfixia perinatal, con al menos uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Puntaje de Apgar de 5 o menor a los 10 minutos - Necesidad de ventilación o resucitación en los primeros 10 minutos de vida - Gasometría en la primera hora con pH 7.00 o menor, o déficit de base de 12 o mayor - Evidencia de encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a grave (de acuerdo a la clasificación de Sarnat) - Hallazgos electrofisiológicos con amplitud integrada (EEGa) o estandar (EEG) de encefalopatía 	<p>2++ NICE Jacobs SE. 2013 Pellowsky-Davidovich A. 2012</p>

E	<p>Criterios de no inclusión para hipotermia terapéutica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malformaciones congénitas mayores como hernia diafragmática que requiere ventilación • Anormalidades congénitas sugestivas de cromosomopatías • Ecografía cerebral con lesión estructura. • Coagulopatía con hemorragia activa • Falta de disponibilidad del equipo necesario para otorgar hipotermia terapéutica 	<p>2++ NICE Simbruner G. 2010 Azzopardi D. 2008</p>
R	<p>Considerar los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente para la selección de pacientes que serán sometidos a hipotermia terapéutica.</p>	<p>B NICE Jacobs SE. 2013 B NICE Simbruner G. 2010</p>
E	<p>La hipotermia terapéutica es un tratamiento sensible al tiempo, por lo que requiere la rápida identificación y referencia del paciente.</p> <p>La hipotermia terapéutica se deberá iniciar en las primeras seis horas de vida.</p>	<p>2++ NICE Khurshid F. 2011.</p>
R	<p>La hipotermia terapéutica se debe iniciar en las primeras 6 horas de vida, por lo que se debe identificar a los pacientes con criterios inclusión y no inclusión, en forma temprana.</p>	<p>B NICE Khurshid F. 2011.</p>
E	<p>Efectos secundarios de la hipotermia</p> <p>Existen estudios que han reportado como efectos secundarios asociados al uso de hipotermia terapéutica como,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovasculares: bradicardia, prolongación de intervalo QT, hipotensión que requirió apoyo inotrópico • Hematológicos: neutropenia; anemia y coagulopatías que ameritaron hemotransfusión • Metabólicos: hipoglucemia, hipokalemia. • Renales: oliguria 	<p>2++ NICE Jacobs SE. 2013.</p>

<p>E</p>	<p>Se ha demostrado que la hipotermia terapéutica para el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal moderada a grave reduce la muerte y la discapacidad, pero no se conocen los efectos sobre las convulsiones después de su egreso hospitalario.</p> <p>Por tal motivo se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en el que participaron 56 recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica que recibieron enfriamiento selectivo. 15 pacientes recibieron atención de apoyo, 41 pacientes recibieron enfriamiento, de los cuales 25 fueron incluidos para el análisis. 16 pacientes del grupo con hipotermia y 12 del grupo sin hipotermia desarrollaron convulsiones clínicas mientras estaban hospitalizados. Hasta los 6 meses 4 pacientes (16%) presentaron convulsiones continuas en el grupo de hipotermia terapéutica en comparación con 8 (53%) pacientes que no recibieron hipotermia.</p> <p>Este estudio muestra asociación entre la hipotermia terapéutica y la reducción de las convulsiones después del alta de la unidad de cuidados intensivos neonatales. La corta duración del seguimiento solo 6 meses, es una limitación de este estudio. Otra limitación es su naturaleza observacional, donde las razones para la selección del tratamiento y las exclusiones son factores de confusión que no se medieron. Se necesitan más estudios para determinar los efectos a largo plazo.</p>	<p>2++ NICE</p> <p>Ghosh S, 2017</p>
<p>E</p>	<p>Los hallazgos en el electroencefalograma de dos canales ampliado que se relacionan con un mal pronóstico se han utilizado como marcadores para decidir terapia de neuroprotección y ayudan a identificar a la población en riesgo de desarrollar encefalopatía; un patrón normal o de bajo voltaje predicen un desarrollo normal o anormal respectivamente en el 91% de los casos, un patrón de brote- supresión fue el menos predictivo; el mejor tiempo para hacer la prueba es a las 6 horas de nacimiento con una sensibilidad y especificidad del 91 y 86% respectivamente, comparado con hacerlo a las 3 horas en donde se reporta una sensibilidad 85% y especificidad 77%.</p>	<p>2++ NICE</p> <p>Shankaran S. 2003</p>

39 MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. JUANA PATRICIA GENG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.P. 25504 - R.N.C. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. MARIANGELA SANCHEZ CAMPOS
Jefa del Servicio de Neonatología - U.I.10 - F.100114
C.M.P. 30156 - R.N.C. 17219

<p>R</p>	<p>Se deberá monitorizar en todo paciente bajo hipotermia terapéutica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia cardíaca • Tensión arterial • Trazo electrocardiográfico • Biometría hemática • Pruebas de coagulación • Electrolitos séricos • Pruebas de función renal • Electroencefalograma previo y durante hipotermia 	<p>B NICE <i>Jacobs SE. 2013.</i></p>
<p>E</p>	<p>Se han realizado revisiones de estudios de medicamentos usados como sinergia a la terapia de hipotermia como son: topiramato, levetiracetam; además otros como el xenón, N-acetilcisteína, eritropoyetina, melatonina y cannabinoides.</p> <p>Son estudiados como agentes terapéuticos que brindan neuroprotección en sinergia con la terapia de hipotermia; sin embargo los efectos de los mismos aún son discutidos; haciendo evidente las siguientes distinciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faltan estudios de temporización de medicamentos dependientes de la evolución de la lesión hipóxico-isquémica • Existe mayor evidencia pre-clínica y algunos estudios aleatorizados de neuroinhibidores que afectan el desarrollo del cerebro y que determinadas combinaciones de drogas que eran individualmente inofensivos pueden exacerbar la neurodegeneración en el cerebro en desarrollo 	<p>2++ NICE <i>Cilio MR. 2010</i></p>
<p>E</p>	<p>Los opioides tienen propiedades neuroprotectoras al atenuar el estrés por respuesta metabólica y humoral durante la hipotermia terapéutica, sin embargo no existen estudios de metanálisis que recomienden su uso rutinario, además que el aclaramiento de la morfina durante la hipotermia es menor, con riesgo de toxicidad en el mismo, a dosis de infusión mayores a 10 mcgr/k/h.</p> <p>El metabolismo hepático disminuye, en un 50% durante la hipotermia por lo que la administración de sedantes se deberá reajustar por el riesgo de toxicidad.</p>	<p>2++ NICE <i>Simbruner G. 2010</i> <i>Róka A. 2008</i> <i>Bianco D. 2011</i></p>

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. JUANA PATRICIA GENG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.P. 25504 - R.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. MARISABELA SANCHEZ CAMPOS
Jefa del Departamento de Pediatría, C.M.P. 25504 - R.N.E. 11224

R	No se recomienda el uso de medicamentos en sinergia a la hipotermia terapéutica, ya que no existen estudios de meta-análisis o clínicos aleatorizados que lo demuestren.	B NICE Cilia MR. 2010
R	Las unidades médicas de referencia deben estar preparadas para otorgar el manejo temprano con el equipo completo.	B NICE Khurshid F. 2011.
E	La inducción de la hipotermia debe ser dada con equipo especial y bajo protocolos clínicos diseñados para inicio y mantenimiento de hipotermia terapéutica.	4 NICE Sarkar S. 2009.
R	Las unidades médicas de referencia para manejo con hipotermia terapéutica, sin importar sea sistémica o cefálica; deberán seguir el protocolo clínico establecido (Cuadro 3), así como contar con el equipo completo para su aplicación y mantenimiento.	B NICE Khurshid F. 2011, Sarkar S. 2009.

2.1.1.2 Medicamentos neuroprotectores

¿Cuál es la utilidad de los neuroprotectores en el tratamiento del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	<p>Eritropoyetina (EPO) Cada vez más evidencia sugiere que la administración de Eritropoyetina (EPO) tiene efecto protector en diferentes modelos de lesión cerebral. Los protocolos de tratamiento posteriores al evento asfíctico en roedores han demostrado mejoría conductual e histológica a corto y largo plazo. Una sola dosis de EPO inmediatamente después de lesión neonatal hipóxico-isquémica en ratas redujo significativamente el volumen del infarto y mejora la memoria espacial a largo plazo. Distintos regímenes de una y múltiples dosis de EPO después de infarto isquémico focal en ratas, redujo el volumen del infarto y mejoró tanto el pronóstico sensoriomotor a corto plazo como el pronóstico cognoscitivo a largo plazo, aunque pareció haber beneficios conductuales más duraderos en hembras.</p> <p>La EPO iniciada 24 horas después de hipoxia-isquemia neonatal disminuye la lesión cerebral, además incrementa la neurogénesis y dirige a las células madre neurales hacia su destino neuronal.</p>	<p>3 NICE González FF. 2009 Martínez-Orgado J. 2006</p>

<p>E</p>	<p>La Eritropoyetina (EPO), además de estimular la neurogénesis, tiene otras propiedades entre las que parece ejercer un efecto neuroprotector: es anti-apoptosis al activar las cinasas, reduce la liberación de glutamato mediante la modulación del metabolismo intracelular del calcio, disminuye la producción tóxica de NO, y tiene efectos antioxidantes y anti-inflamatorios; además, la hipoxia incrementa tanto la producción de EPO como la expresión de su receptor, y ha mostrado tener un efecto neuroprotector in vitro e in vivo. Sin embargo, se necesitan más datos para definir el momento óptimo de tratamiento así como la dosis óptima y número de dosis de la eritropoyetina en el neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica. La mayoría de los estudios han examinado los efectos muy tempranos de la EPO y estos efectos pueden variar dependiendo del mecanismo que originó la lesión. Así una dosis óptima para neuroprotección y reducir la lesión en encefalopatía hipóxica – isquémica puede no ser suficiente para la profilaxis de la lesión de la sustancia blanca en prematuros de peso extremadamente bajo al nacer.</p>	<p>3 NICE McPherson RJ. 2010 Jul SE. 2010</p>
<p>E</p>	<p>Recientemente, Zhu y colaboradores encontraron que la administración sistémica de EPO a dosis entre 300 a 500 U/kg cada tercer día durante 2 semanas disminuyó la mortalidad o la discapacidad moderada/grave a los 18 meses, en neonatos a término con encefalopatía hipóxica, pero el estudio carece del poder suficiente para recomendar su uso.</p> <p>En otro estudio Fase 1 de dosis escaladas de eritropoyetina en recién nacidos a término, con EHI prenatal, se ofrecieron dosis máximas de hasta 2500 U/Kg/dosis iniciando dentro de las primeras 24 horas de vida en 6 dosis, siendo aparentemente seguras.</p>	<p>2+ NICE Zhu C. 2009 Avasiloei 2013</p>
<p>R</p>	<p>Hasta este momento no se puede recomendar el uso rutinario de eritropoyetina para la prevención o limitación de la lesión cerebral después de una afección hipóxico-isquémica.</p> <p>No existen pruebas suficientes para apoyar el uso de alta dosis de Eritropoyetina en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Sin embargo, varios ensayos en curso proporcionarán datos muy necesarios acerca de la seguridad y la eficacia de esta nueva terapia potencial cuando se administren conjuntamente con la hipotermia. Se necesitan nuevas terapias neuroprotectoras para reducir aún más la tasa y la gravedad de las discapacidades del</p>	<p>C NICE Wu YW, 2015 Elmahdy H. 2010 Wu Y. 2012</p>

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. JUANA PATRICIA BENG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.F. 25504 - R.M.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. MARGARET SAMBRIZ CAMPOS
Jefa Servicio de Neonatología 2do. Piso
C.M.F. 20159 - R.M.E. 17210

	<p>desarrollo neurológico. La eritropoyetina a dosis alta es una terapia prometedora, sin embargo, se necesitan datos adicionales para determinar la seguridad y la eficacia de este tratamiento. Es necesario realizar Ensayos Clínicos Controlados multicéntricos para evaluar resultados neurológicos a largo plazo con el uso de eritropoyetina.</p>	
E	<p>Alopurinol La neuroprotección implica dirigir el tratamiento, en el daño cerebral hipóxico – isquémico, hacia la respuesta a la lesión, la meta es utilizar el tratamiento para salvar células que de otra forma morirían, proteger a las células de lesionarse o disminuir su riesgo de morir aumentando su tolerancia, así como también reparar las células lesionadas y aumentar la neurogénesis. La evidencia reciente sugiere que el combinar tratamientos puede aumentar el efecto protector y reparador, pero aún debe determinarse el mejor momento para administrar estas intervenciones.</p>	<p>2+ NICE González FF. 2009 Legido A. 2007</p>
E	<p>Chaudhari y McGuire realizaron un meta-análisis para evaluar el efecto del alopurinol en la mortalidad y morbilidad en neonatos que tenían sospecha de encefalopatía hipóxico-isquémica y concluyeron que los datos disponibles no eran suficientes para determinar si el alopurinol tenía beneficios clínicos importantes y que se requerían más estudios clínicos controlados.</p>	<p>1+ NICE Chaudhari T. 2008</p>
E	<p>Sulfato de magnesio Aunque estudios iniciales observaron disminución de la mortalidad en hijos de madres que recibieron sulfato de magnesio, estudios posteriores no encontraron este efecto o, incluso, observaron más muertes en el grupo que recibió sulfato de magnesio, sin embargo, estudios recientes han mostrado algunos efectos benéficos en la función motora gruesa en la infancia temprana por lo que deberán hacerse más estudios para determinar si este efecto existe o no.</p>	<p>3 NICE Bhat MA. 2009 Marra PJ. 2010</p>
E	<p>Infusión de células tronco Hasta el momento varios tipos celulares se han probado en modelos animales de encefalopatía hipóxico-isquémica, sin embargo, aún se ignora cuál es el tipo celular más adecuado, la ruta de administración y el momento de la misma. No hay evidencia suficiente para justificar el uso de esta terapia en estudios clínicos en humanos.</p>	<p>3 NICE Pimentel-Coelho PM. 2010</p>

43
MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
MED. JUANA PATRICIA GONG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
C.M.P. 25504 - R.N.E. 11124

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
MED. MARIANELA SANCHEZ DAMPOS
JEFA DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA - PEDIATRÍA
C.M.P. 36126 - R.N.E. 17210

<p>E</p>	<p>Opioides</p> <p>Algunos estudios han observado efectos neuroprotectores de los opioides en neonatos con lesión hipóxico - isquémica pues los efectos anti-nociceptivos de los opioides están mediados a través de una combinación de hiperpolarización pre y post-sináptica que produce disminución en la liberación y en la sensibilidad a mediadores endógenos como el glutamato. Evidencia reciente sugiere que el receptor de opioides es protector contra la lesión hipóxico-isquémica al contribuir a la homeostasis electrolítica a través de la regulación de los canales iónicos. Sin embargo, se requieren mayores estudios para determinar la utilidad de los opioides en el manejo de la encefalopatía hipóxico - isquémica así como la seguridad de su uso en el periodo neonatal por periodos prolongados.</p>	<p>3 NICE Angeles DM. 2005</p> <p>4 NICE Marro PJ. 2010 Chao D. 2010</p>
<p>R</p>	<p>No hay evidencia suficiente en el momento actual para recomendar el uso del sulfato de magnesio, alopurinol, infusión de células tronco u opioides en el tratamiento de la encefalopatía hipóxico isquémica del recién nacido. Su uso es aún experimental y se requieren mayores estudios clínicos controlados para determinar la eficacia y seguridad de su empleo.</p>	<p>C NICE Angeles DM. 2005</p>
<p>E</p>	<p>Esteroides y manitol</p> <p>Los esteroides solo son benéficos para el tratamiento del edema cerebral asociado a tumor cerebral</p> <p>No son de utilidad en el edema cerebral secundario a hipoxia- isquemia en el recién nacido</p>	<p>3 NICE Evans D. 2002</p>
<p>E</p>	<p>El manitol es un agente osmótico que en un estudio de serie de casos se usó con la finalidad de reducir el edema cerebral secundario a hipoxia- isquemia en el recién nacido obteniendo solo una caída transitoria de la presión intracraneal y por muy corto tiempo aumento en la perfusión cerebral</p>	<p>3 NICE Evans D. 2002</p>
<p>R</p>	<p>En el momento actual no existe evidencia que permita recomendar el uso de esteroides y manitol en el tratamiento del edema cerebral en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica.</p>	<p>D NICE Evans D. 2002</p>

HOSPITAL
MINISTERIO DE SALUD
NACIONAL Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. JUANA PATRICIA GENG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.P. 25504 / R.N.E. 12224

HOSPITAL
MINISTERIO DE SALUD
NACIONAL Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. MARGARITA SANCHEZ CAMPO
Jefa de Servicio de Neonatología - UCI
C.M.P. 20108 - R.N.E. 17210

E	El topiramato es utilizado como anticonvulsivante y como parte de su mecanismo de acción bloquea los receptores de glutamato, inhibe los canales de Na ⁺ , las isoenzimas de la anhidrasa carbónica y la permeabilidad de la membrana mitocondrial, por lo que se ha sugerido su utilización como neuroprotector y para disminuir la presencia de leucomalacia peri ventricular	Filippi, 2012	3 NICE
E	Se realizaron varios estudios clínicos, utilizándolo al inicio de la hipotermia a dosis de 5 mg/kg VO cada 24 h por 3 días, que demostraron disminución de las concentraciones de lactato y piruvato en las 24 -48 h posteriores a su administración.	Filippi, 2010	3 NICE
R	No hay evidencia suficiente que avale el uso de topiramato en recién nacidos con lesión cerebral secundaria a encefalopatía hipóxico-isquémica.	Filippi 2012 Griffin, 2012	D NICE

2.1.2 Anticonvulsivantes

¿Cuándo están indicados los anticonvulsivantes en un recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	<p>Anticonvulsivantes</p> <p>La presencia de crisis convulsivas secundarias a un evento hipóxico-isquémico indica que la lesión cerebral aguda fue grave.</p> <p>El daño cerebral y las secuelas neurológicas son mayores en los recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica que convulsionan en comparación con los que no lo hacen.</p>	2+ NICE Holmes GL, 2009
R	Hasta el momento, el tratamiento con anticonvulsivantes en neonatos de término en el periodo neonatal inmediato después de un episodio de asfixia, no se recomienda de manera profiláctica en la práctica clínica, su única indicación definida es el tratamiento de crisis convulsivas frecuentes o prolongadas.	B NICE Evans DJ 2007

45
MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
SAN BARTOLOMÉ
MED. JUANA PATRICIA GENG BLÁS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGÍA
C.M.P. 25504 - R.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
SAN BARTOLOMÉ
MED. MARIANELLA SANCHEZ CAMPOS
Jefa del Servicio de Neonatología - Univ. Pediatría
C.M.P. 30150 - R.N.E. 17210

<p>E</p>	<p>Debe existir corroboración entre las manifestaciones clínicas y los hallazgos en el EEG pues es bien reconocida la disociación entre ambos en el neonato. Los movimientos "anormales" sin traducción en el EEG no deben recibir anticonvulsivantes, mientras que los pacientes con alteraciones en el EEG aún sin manifestaciones clínicas deben ser tratados pues la actividad eléctrica convulsiva impacta sobre el desarrollo cerebral y la neurogénesis.</p>	<p>4 NICE Rennie J. 2007</p>
<p>E</p>	<p>El periodo neonatal es el momento de la vida en que el umbral convulsivo es más bajo. Casi cualquier insulto en esta edad puede inducir el disparo neuronal hipersincrónico que conduce a las convulsiones. Los mecanismos de generación de la convulsión, propagación y terminación son algo diferentes a esta edad que en etapas posteriores y estos mecanismos relacionados a la edad no han sido del todo aclarados. Este aspecto es relevante clínicamente debido a que los medicamentos anticonvulsivos existentes para tratar las crisis convulsivas neonatales son lamentablemente inadecuados.</p> <p>El fenobarbital y el DFH han sido los pilares del tratamiento junto con el uso más reciente de benzodiazepinas. Se ha estimado que menos de la mitad de las convulsiones neonatales responden a estos agentes, aún a dosis altas.</p>	<p>4 NICE Stafstrom CE. 2006</p>
<p>E</p>	<p>El fenobarbital ha sido considerado históricamente como el medicamento de primera elección para el control de las crisis convulsivas neonatales, debido a que existe cierto rango de seguridad al utilizarlo, y la mayoría de los estudios experimentales sobre crisis convulsivas neonatales en animales han sido con este medicamento. Cabe mencionar sin embargo, que logra controlar únicamente entre el 40 al 50% de los casos de crisis convulsivas en recién nacidos. La fenitoína sódica ha sido considerada tradicionalmente como medicamento de segunda línea para el control de las crisis convulsivas neonatales secundarias en la EHI aun cuando controla un porcentaje similar de casos al fenobarbital.</p>	<p>4 NICE Stafstrom CE. 2006 Clancy R. 2006</p>
<p>R</p>	<p>Pese a la evidencia existente el tratamiento inicial de las crisis convulsivas neonatales debe comenzar con la administración de fenobarbital 20 – 40 mg/kg, o DFH 20 mg/kg como dosis de carga, seguidos de dosis de sostén de 5 – 7 mg/kg de ambos fármacos.</p>	<p>D(BPP) NICE Jensen FE. 2009 Pressler R. 2013</p>

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. JUANA PATRICIA GENG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
C.M.P. 25504 - R.A.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. MARIANA A. SANCHEZ C.
JEFA DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA
C.M.P. 14108 - R.A.E. 17210

	<p>Si las convulsiones persisten, el loracepam 0.5 – 1.0 mg/kg o el midazolam a una dosis de 50 – 100 mcg/kg pueden servir como tratamiento adyuvante. No existe evidencia suficiente para justificar el uso inicial de nuevos fármacos como el topiramato o el levetiracetam en el manejo de las convulsiones neonatales, debido a que no se cuenta con estudios de estos medicamentos en recién nacidos. Existen en estudio actualmente varios fármacos anticonvulsivantes entre los que destacan el levetiracetam, topiramato, y bumetanida que sugieren en estudios preliminares un mayor porcentaje de control de las crisis convulsivas, con un menor número de efectos secundarios, aunque sin haber aún resultados concluyentes ni evidencia sólida para recomendar su uso habitual. Es menester comentar que ninguno de los anticonvulsivantes mencionados, ni el fenobarbital, fenitoína sódica, o los nuevos medicamentos, cuentan con estudios de peso metodológico (Ensayos Clínicos Controlados) para recomendar completamente su uso.</p>	
<p>R</p>	<p>La suspensión de los anticonvulsivantes será cuando no haya evidencia clínica ni electroencefalográfica de crisis convulsivas</p>	<p>D(BPP) NICE Jensen FE. 2009</p>

2.1.3 Líquidos, Electrolitos y Nutrición

¿Cuáles son las medidas de soporte básicas que se debe recibir un recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
<p>R</p>	<p>La restricción en el aporte de líquidos no modifica la fisiopatogenia, evolución o pronóstico en la lesión encefálica secundaria a hipoxia – isquemia.</p> <p>D NICE Kecskes Z. 2005</p>
<p>R</p>	<p>Debe realizarse un manejo racional de líquidos basado en los requerimientos hídricos básicos y modificarlos si los efectos de la lesión hipóxico – isquémica han ocasionado alteraciones hormonales o renales que justifiquen ajustar dichos requerimientos.</p> <p>D NICE Kecskes Z. 2005</p>

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
47 "SAN BARTOLOME"
MED. JUANA PATRICIA GENS BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.P. 25504 - R.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. MARIANELLA SANCHEZ CAMPOS
Jefa del Servicio de Neonatología - Depto. Pediatría
C.M.P. 30159 - R.N.E. 11224

R	Evaluar regularmente hidratación, electrolitos séricos, osmolaridad o densidad urinaria	D NICE Yager JY. 2009
E	Glucemia: durante y después del episodio hipóxico los niveles de glucosa suelen alterarse, tanto los niveles bajos como los elevados incrementan el riesgo de lesión cerebral.	3 NICE Yager JY. 2009
R	Mantener glucemia dentro de niveles normales de acuerdo a la edad y vigilar en forma regular los niveles de glucosa en sangre.	D NICE Yager JY. 2009
E	Los recién nacidos asfixiados con acidosis tienen peor desarrollo si la lesión se asocia con hipoglucemia. Una glucemia <40 mg/dL vs >40 mg/dL tuvo OR: 18.5; 95% CI: 3.1–111.9), pH en arteria umbilical < 6.90 vs > 6.90 un OR: 9.8; (95% CI: 2.1– 44.7).	3 NICE Salhab WA. 2004
R	La acidosis metabólica debe ser tratada, sobre todo cuando se presenta en forma conjunta con hipoglucemia para reducir el riesgo de efectos aditivos sobre la lesión cerebral.	D NICE Salhab WA. 2004
Nutrición		
E	En el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica, la motilidad intestinal se encuentra frecuentemente disminuida, además aumenta el riesgo de enterocolitis necrosante y de íleo isquémico; en algunos pacientes también se puede presentar incoordinación en el mecanismo de succión-deglución.	4 NICE Evans D. 2002
	El inicio de la vía enteral debe hacerse con precaución y después de una evaluación individual, la técnica de administración también será de acuerdo a las necesidades individuales del recién nacido	Punto de buena práctica
	Considerar apoyo con nutrición parenteral en los casos de compromiso intestinal moderado o grave	Punto de buena práctica

E	Asistencia mecánica a la ventilación La asistencia ventilatoria puede requerirse en los casos graves, como son los que desarrollan hipertensión arterial pulmonar o presentan convulsiones de difícil control.	3 NICE Evans D. 2002
E	La hiperoxia promueve la liberación de radicales libres involucrados en la progresión de la lesión cerebral.	3 NICE Evans D. 2002
R	La SaO ₂ debe mantenerse entre 90% - 94%.	D NICE Evans D. 2002
E	La hipocapnia es un potente vasoconstrictor y se asocia con incremento en la lesión en la sustancia blanca peri-ventricular en recién nacidos prematuros.	3 NICE Victor S. 2005
R	En los recién nacidos con asistencia a la ventilación debe mantenerse la PaCO ₂ en rangos de normalidad para su edad (35 - 45 mm Hg). Evitar hipocarbía.	D NICE Victor S. 2005
E	Una tensión arterial sistémica adecuada, mantiene la presión de perfusión cerebral en límites normales.	3 NICE Evans D. 2002
R	En todos los pacientes debe establecerse monitoreo arterial continuo o mediciones frecuentes de tensión arterial con métodos no invasivos de acuerdo con los recursos de cada unidad.	D NICE Evans D. 2002
E	La hipotensión sistémica se asocia a un riesgo mayor de lesión cerebral asociado a una disminución en la presión de perfusión cerebral.	3 NICE Evans D. 2002
R	Mantenga la presión arterial media en límites normales para la edad, utilice inotrópicos y/o vasoconstrictores si es necesario.	D NICE Evans D. 2002

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. JUAN PATRICIA BENG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
C.M.P. 25364 - R.N.S. 11234

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. MARIANELLA SANCHEZ CAMPOS
Jefa del Servicio de Neonatología - Upto. Pediatría
C.M.P. 30158 - R.N.S. 11238

2.3. Pronóstico y seguimiento

¿Cuál es el pronóstico de los recién nacidos que presentan encefalopatía hipóxico-isquémica?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	El pronóstico de la encefalopatía hipóxico-isquémica inicialmente depende de la gravedad de la lesión y de la edad gestacional del recién nacido.	3a Oxford Bano S, 2017 Varghese B, 2016
E	La hipoxia – isquemia en el periodo neonatal es una causa importante de parálisis cerebral y otras discapacidades en el niño. La parálisis cerebral es una de las discapacidades neurológicas más costosas debido a su frecuencia (2/1000 nacimientos) y a su cronicidad durante la vida. Un estudio reciente mostró que la incidencia de morbilidad y mortalidad neurológica en neonatos de término con pH < 7 en sangre de cordón es, aproximadamente, 25%.	3 NICE Fatemi A, 2009
E	No hay una prueba única que pueda predecir con certeza el pronóstico neurológico en los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Si bien algunas escalas se han relacionado con pronóstico desfavorable, por ejemplo, los neonatos con calificaciones de Apgar 0, 1 y 2 a los 10 minutos tienen 76%, 82% y 80% respectivamente de posibilidades de discapacidad o muerte.	3 NICE Laptook AR, 2009
E	Se ha presumido que a mayor gravedad, duración del cuadro clínico y presencia de disfunciones orgánicas mayor será la mortalidad y morbilidad neurológica a corto, mediano y largo plazo. Los hallazgos tempranos en el electroencefalograma de grados 2, 3 y 4 (Cuadro 2) se asocian con presencia significativa de alteraciones en el neurodesarrollo a los 2 años de edad.	III NICE Murray DM, 2009
E	En el seguimiento a largo plazo EHI, los hallazgos en la RM predicen mal pronóstico neurológico cuando se observan lesiones extensas en tallo cerebral, ganglios basales y tálamo.	2++ NICE Logitharajah P, 2009 Martínez Biarge 2011

E	Otro criterio encontrado en la resonancia magnética es la comparación de la intensidad de señal (SI) entre el putamen posterolateral y la rama posterior de la cápsula interna; si la SI es menor en el putamen que en la cápsula interna el pronóstico es bueno, pero si la SI es igual o mayor en el putamen que en la cápsula interna el pronóstico será adverso, este hallazgo es de mayor utilidad en los pacientes con encefalopatía moderada.	<p>3 NICE</p> <p>Liau L. 2008 El-Ayouty M. 2007</p>
E	Los recién nacidos con encefalopatía grave o moderada y problemas para la succión/deglución y otros problemas para la alimentación deben ser enviados a medicina física y rehabilitación en conjunto con cirugía para aquellos que requieran procedimientos especiales como gastrostomía y funduplicatura.	<p>3 NICE</p> <p>Robertson CMT. 2006</p>
E	Los padres deben estar conscientes del riesgo de muerte de estos pacientes una vez egresados.	<p>3 NICE</p> <p>Robertson CMT. 2006</p>
E	Los neonatos con encefalopatía grave o moderada con examen neurológico anormal, o aquellos en quienes se ha advertido alteración en la capacidad visual, o bien aquellos con infarto asociado a encefalopatía hipóxico-isquémica deben ser referidos al oftalmólogo.	<p>3 NICE</p> <p>Robertson CMT. 2006</p>
E	Todos los recién nacidos con EHI deben ser sometidos a potenciales evocados auditivos por el alto riesgo de pérdida auditiva sensorio-neural.	<p>3 NICE</p> <p>Robertson CMT. 2006</p>
E	Los neonatos con crisis convulsivas persistentes o de difícil control deben ser referidos con el neurólogo para su vigilancia.	<p>3 NICE</p> <p>Robertson CMT. 2006</p>
E	El perímetro cefálico debe ser vigilado en cada visita al pediatra pues su crecimiento por debajo de la percentila 3 indica mal pronóstico neurológico.	<p>3 NICE</p> <p>Robertson CMT. 2006</p>
E	El seguimiento pediátrico está indicado para todos los sobrevivientes de EHI moderada y grave aún sin anomalías aparentes al egreso, debido a que hasta 15% de ellos puede desarrollar parálisis cerebral que se hará evidente entre el año y la edad escolar.	<p>3 NICE</p> <p>Robertson CMT. 2006</p> <p>3 NICE</p> <p>Perlman JM. 2006</p>

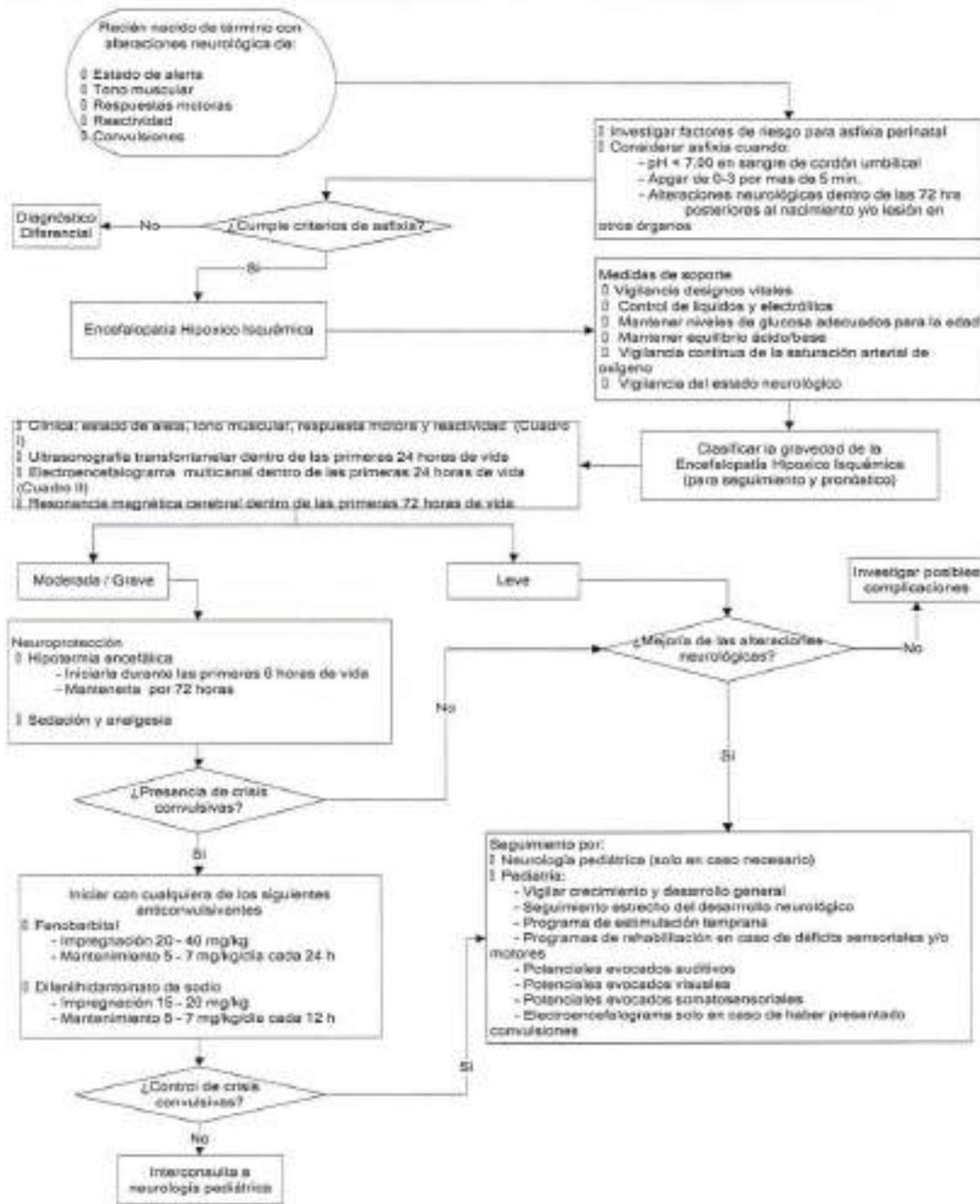
E	Todos los pacientes con secuelas neurológicas deben ser enviados a una apropiada terapia física y rehabilitación para limitar, en lo posible, el daño.	3 NICE Robertson CMT. 2006
R	Todos los recién nacidos con Encefalopatía Hipóxico-Isquémica deben tener seguimiento pediátrico, al menos hasta la edad escolar. Debe hacerse hincapié en el registro de la circunferencia cefálica en cada visita pues el crecimiento craneal está directamente relacionado con el pronóstico neurológico.	D NICE Robertson CMT. 2006
R	Los recién nacidos con encefalopatía moderada o grave con problemas para la alimentación deben ser valorados por cirugía pediátrica por la necesidad de gastrostomía y funduplicatura y ser sometidos a rehabilitación integral.	D NICE Robertson CMT. 2006
R	Todos los recién nacidos con encefalopatía moderada y grave deben ser enviados a servicios de estimulación temprana y rehabilitación, independientemente de las secuelas específicas con que cursen.	D NICE Robertson CMT. 2006
R	Todos los recién nacidos con encefalopatía moderada o grave deben ser valorados por un oftalmólogo y, en su caso, someterse a realización de potenciales evocados visuales para determinar la integridad de la vía visual.	D NICE Robertson CMT. 2006
R	De la misma forma en todos estos pacientes se deben realizar potenciales evocados auditivos mínimo a los 3 meses y decidir evaluaciones posteriores de acuerdo a los resultados.	D NICE Robertson CMT. 2006

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
.....
MED. JUANA PATRICIA GENG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.N.P. 25504 / R.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
.....
MED. JUAN CARLOS BANCHEZ CABRERA
Jefe del Departamento de Neurología y Neuropsiquiatría
C.N.P. 25504 / R.N.E. 11224

3. ANEXOS

3.1 Algoritmos



MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
53
MED. YUANA PATRICIA GENG-BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.A.P. 25504 - R.U.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. MARIBELLA SANCHEZ CAMPOS
Jefa del Servicio de Neurología y Epileptología
C.A.P. 20125 - H.N.D. 17210

3.2 Cuadros o figuras

Cuadro 1

Autor/año/nombre del documento	Objetivo	Diseño	Muestra	Tipo de evaluación	Tipo de escala	Edad de la evaluación	Validación formal de la escala	Conclusiones
Sarnat/1976 Título del documento: Neonatal Encephalopathy Following Fetal Distress A Clinical and Electroencephalographic Study	Pronóstico	Longitudinal descriptivo	21 recién nacidos a término SEG	Clinica y Electroencefalograma	Nominal	Primer momento. Evaluación neurológica a intervalos de 12 y 24 horas, los primeros seis días de vida. Segundo momento entre las 2 y 3 semanas de edad. Se intentó que el primer electroencefalograma se realizara dentro de las primeras 24 horas de vida y luego cada 3 o 5 días hasta el egreso hospitalario del recién nacido Las evaluaciones del seguimiento se realizaron a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad con la escala de Denver para lactantes.	No	Solo 7 recién nacidos presentaron sintomatología de la etapa 1, todos presentaron los de etapa 2 y solo 6 signos de la etapa 3. La persistencia de la etapa 2 durante más de siete días o el fracaso del EEG para volver a la normalidad se asociaron con posterior deterioro neurológico o la muerte.
Amiel-Tison C/1969 y 1986 Título de los documentos:	Pronóstico	Longitudinal descriptivo	41 Recién nacidos de término	Clinica, Electroencefalograma, Ultrasonido craneal, resonancia	Nominal	Antes de los primeros 7 días y después de estos	No	Categoriza los signos y síntomas en tres estadíos, cada uno subdividido en dos niveles de gravedad. Describe en cada una de las tres etapas los hallazgos

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
SAN BARTOLOME

MED. JUANA PATRICIA GONG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.P. 25504 - JUNO 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
SAN BARTOLOME

MED. MARIBEL CAÑAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.P. 25504 - JUNO 11224

Cerebral damage in full-term newborn. Aetiological factors, neonatal status and long-term follow-up.									Electroencefalograma, Ultrasonido craneal, Tomografía computarizada, resonancia magnética y potenciales evocados auditivos
Birth asphyxia in the full-term Newborn: early assessment and Outcome.									
Thompson/1997 Título del documento. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome.	Pronóstico	Cohorte	45 recién nacidos ±37 SEG	Clinica	Númérica	Evaluación neurológica diaria desde el primer día hasta que la evaluación reporte menos de 0 o hasta su egreso hospitalario. Dos evaluaciones neurológicas a las 18 semanas y otra al año de edad 12 meses	No	40 niños llegaron al final del estudio y 5 se perdieron. La escala consta de nueve signos que se califican con 1,2 o 3, por tres días consecutivos, la suma de las calificaciones se realiza por día. Los resultados: ≤10 serán normales al año de edad, ≥10 serán anormales	
Miller SP/2004 Título del documento. Clinical signs predict 30-month neurodevelopmental Outcome after neonatal encephalopathy.	Pronóstico	Cohorte	68 recién nacidos ±35 semanas de edad gestacional.	Clinica	Númérica	Evaluación clínica desde el primer día de vida hasta el tercero. Después, los pacientes fueron vigilados hasta los 30 meses de edad. La escala comprende 6 signos neurológicos, los cuales califica con 0-normal y 1-anormal, por lo que se puede tener una puntuación total entre 0 y 6.	No	Los signos neurológicos seleccionados más la presencia de convulsiones, son de utilidad para conocer el pronóstico neurológico, su evaluación es simple y puede realizarse en la cabecera del recién nacido.	

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
M.D. JIGANA PATRICIA GENG BLAS
Jefe del DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.P. 25504 • R.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. MARIANELLA SANCHEZ CAMPOS
Jefe del Servicio de Neonatología - Orto. Pediatría
C.M.P. 20124 - R.N.E. 12210

Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la encefalopatía hipóxico-isquémica

García-Alfiv/2012	Establecer la gravedad	Opinión de experto	Sin muestra	Clínica	Nominal	Evaluación neurológica a las 12, 36 y 72 horas de vida, después a los 7 días.	No	El autor refiere que es una versión simplificada de la escala de Amiel-Tizon, en la que solo considera la evaluación de los signos neurológicos
<p>Título de los documentos</p> <p>Neuron-Specific Enolase and Myelin Basic Protein: Relationship of Cerebrospinal Fluid Concentrations to the Neurologic Condition of Asphyxiated Full-Term Infants.</p> <p>Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica.</p>								

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"

NEB. JUANA PATRICIA GENG BLAS
TEPA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.P. 25504 - B.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"

MARISABELLA SANCHEZ CANO
C.M.P. 30108 - B.N.E. 7919

Cuadro 2. Escala de Sarnat para evaluar la encefalopatía hipóxico-isquémica

Etapas clínicas de la encefalopatía postanóxica en el recién nacido a término			
Parámetro	Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3
Nivel de conciencia	Hiperalerta	Letárgico u obnubilado	Estuporoso
Control neuromuscular			
• Tono muscular	Normal	Hipotonía leve	Flácido
• Postura	Flexión distal leve	Flexión distal marcada	Descerebración intermitente
• Reflejos estiramiento	Hiperactivos	Hiperactivos	Disminuidos - ausentes
• Mioclonias segmentarias	Presentes	Presentes	Ausentes
Reflejos complejos			
• Succión	Débil	Débil o ausente	Ausente
• Moro	Fácil - umbral bajo	Débil - umbral alto	Ausente
• Oculovestibular			
• Tónico del cuello	Leve	Fuerte	Ausente
Función autónoma			
	Simpática generalizada	Parasimpática generalizada	Ambos sistemas deprimidos
• Pupilas	Midriasis	Miosis	Variable: a menudo anisocoria con pobre reflejo a la luz
• Frecuencia cardíaca	Taquicardia	Bradicardia	Variable
• Secreciones bronquiales y saliva	Espesa	Profusas	Variable
• Motilidad gastrointestinal	Normal o deprimida	Incrementada (diarrea)	Variable
Convulsiones	No	Comunes: Focales o Multifocales	Infrecuentes (excluye descerebración)
Electrocardiograma	Normal (despierto)	<ul style="list-style-type: none"> • Temprano: delta y teta continúa de bajo voltaje • Más tarde: patrón periódico (despierto) • Convulsiones: focal 1-to1] 4-Hz espiga-y-onda 	<ul style="list-style-type: none"> • Temprano: patrón periódico con fases isotenmiales • Más tarde: totalmente isotenmial
Duración	Menos de 24 horas	2 a 14 días	Horas o semanas

Fuente: Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol. 1976 Oct;33(10):696-705.

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
SAN BARTOLOME
MED. JUANA PATRICIA GENG-BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.P. 25504 - R.M.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
SAN BARTOLOME
MED. MARINELA SANCHEZ CAMPOS
Jefa del Servicio de Neurología - Depto. Pediatría
C.M.P. 30138 - R.M.E. 17210

Cuadro 2. Clasificación de la actividad de fondo del EEG en el neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica

Clasificación de la actividad de fondo del EEG en el neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica.		
Grado	Electro Encefalograma	Descripción
0	Normal	Patrón de fondo continuo con características fisiológicas normales como ondas lentas anteriores.
1	Normal/anormalidades leves	Patrón de fondo continuo con leve actividad anormal como: asimetría leve, discreta depresión del voltaje o pobre definición ciclos de sueño – vigilia.
2	Anormalidades moderadas	Actividad discontinua con supresión entre brotes < 10 s; ciclos de sueño – vigilia indefinidos, clara asimetría o asincronía.
3	Anormalidades graves	Actividad discontinua con supresión entre brotes 10 – 60 s; gran atenuación de los patrones de fondo o ausencia de ciclos de sueño – vigilia.
4	Sin actividad de fondo	Actividad de fondo < 10 μ V o discontinuidad grave con supresión entre brotes > 60 s.

Fuente: Murray DM, Boylan GB, Ryan CA, Connolly S. Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. Pediatrics 2009; 124: e459 – e467.

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. JUANA PATRICIA GEMO BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.H.P. 25504 - I.S.C.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. MARANELLA SANCHEZ CANO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.H.P. 25504 - I.S.C.E. 11224

Cuadro 3. Hipotermia terapéutica

Hipotermia terapéutica

Métodos hipotermia terapéutica	Enfriamiento cefálico	Corporal total o sistémica
Identificación de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica.	<p>Criterios de inclusión: Recién nacidos de 35 semanas de gestación. Peso de 1800 gramos o más. Menos de 6 horas de vida. Evidencia de asfixia perinatal, con al menos uno de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puntaje de Apgar de 5 o menor a los 10 minutos - Necesidad de ventilación o resucitación en los primeros 10 minutos de vida - Gasometría en la primera hora con pH 7.00 o menor, o déficit de base de 12 o mayor. <p>Evidencia de encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a grave. Hallazgos electrofisiológicos con amplitud integrada (EEGa) o estándar (EEG) de encefalopatía</p> <p>Criterios de no inclusión: Malformaciones congénitas mayores como hernia diafragmática ventilados Anormalidades congénitas de cromosomopatías Ecografía cerebral con lesión estructural Hemorragia activa</p>	
Mecanismo de control térmico	<p>Consta de 3 unidades: la pantalla de control, la unidad de enfriamiento y el «gorro de hipotermia» por el que circula agua entre 8-20 °C.</p> <p>Dispone de 5 sensores de control de temperatura: (rectal, hepática, de cuero cabelludo y otras 2 localizaciones opcionales) y control continuo gráfico de temperatura rectal durante todo el tiempo de tratamiento.</p>	<p>Control de la temperatura central en el esófago (sonda ubicada en el 1/3 inferior del esófago).</p> <p>Además, se suelen monitorizar una temperatura central no invasiva (axilar o hepática).</p>
Fase de Inducción	<p>Objetivo es reducir temperatura central en 30 a 40 min a 33-34 ° C. El límite de seguridad es no enfriar a < 32 ° C centrales.</p>	
	La temperatura inicial se establece entre 8 ° C y 12 ° C	La temperatura inicial se establece a 25-30 ° C
Fase de mantenimiento	<p>La duración de la hipotermia, debe ser igual a 72 h. Una vez alcanzada la temperatura 33-34 ° C, el objetivo es mantener esta sin oscilaciones importantes, evitar lesiones cutáneas y desplazamientos del sensor de temperatura central</p>	
Fase de recalentamiento	<p>El recalentamiento debe producirse lentamente en 6-12 h, a una velocidad de 0.2-0.5 ° C por hora.</p>	

MINISTERIO DE SALUD
 Hospital Nacional Docente Madre Niño
 "SAN BARTOLOMÉ"

MEG. JUANA PATRICIA GENG BLAS
 JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
 C.M.P. 25504 - R.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
 Hospital Nacional Docente Madre Niño
 "SAN BARTOLOMÉ"

MEG. MARIANELLA BRACHEZ CAMPOS
 JEFE DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA - Depto. Pediatría
 C.M.P. 00756 - R.N.E. 17910

	Durante esta fase, la monitorización estrecha de signos vitales es esencial y se realiza cada 30 min. Una vez finalizado el calentamiento y alcanzados los 36,5-37 °C de temperatura central, se puede retirar la sonda térmica (rectal o esofágica), manteniendo la monitorización de las temperaturas axilar y periférica.
Monitorización	<p>La monitorización y documentación de frecuencia cardíaca, respiratoria, presión arterial, temperatura rectal y saturación cuando la temperatura se encuentre en 33-34 grados centígrados se realizará de manera horaria. Valoración y manejo estricto del dolor cada 2 horas.</p> <p>Laboratorios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glicemia sérica • Lactato, piruvato, troponina I, CPK MB y amonio a su ingreso y a las 24 h. • Electrolitos séricos a las 12, 24, 48 y 72 horas. • Biometría hemática a su ingreso, a las 12, 24, 48 y 72 horas. • Hemocultivo a su ingreso. • Tiempo de protombina y tiempo de tromboplastina parcial a su ingreso y a las 24, 48 y 72 horas. • Pruebas de función hepática a las 24 y 72 horas. <p>Gabinete:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ultrasonido transfontanelar cada 24 horas durante las 72 h de manejo con hipotermia. • Control de EEG previo a inducción de hipotermia • Monitorización EEG continua y 4 horas posterior a fase de recalentamiento.
Medidas generales	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación continua • Evitar cambios bruscos de posición, • Cuidados de la piel teniendo precaución especial en los puntos de apoyo, • Realizar balance estricto e instalación de catéter urinario a permanencia según indicación médica. • Colocar la cabeza del niño en línea media fijada con almohadillas de modo que se impida rotación de la cabeza. • Manejo mínimo necesario • Aislamiento visual y auditivo. • Evitar entrega de turno cerca del paciente, • Monitorización de presión arterial invasiva, • Peso diferido hasta indicación médica, • Reducir al máximo procedimientos invasivos, • Precauciones estándar para evitar infecciones intrahospitalaria
Seguimiento	<p>Todo niño tratado con hipotermia debe ser incluido en un programa de seguimiento para evaluar su neurodesarrollo.</p> <p>Evaluación de la imagen por resonancia magnética (IRM) entre 7 y 21 días.</p>

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. JUANA PATRICIA GENG BLAS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
C.M.P. 21504 - R.M.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. MARIANELA SANCHEZ CAMA
Jefe de Oficina de Hospitalización - Dept. Pediatría
C.M.P. 26104 - R.M.E. 11224

3.3 Protocolo de Búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos con la temática de **Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la encefalopatía hipoxica-isquémica**. Se realizó en PubMed, sitios Web especializados de guías de práctica clínica y del área clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **Inglés y español**
- Documentos publicados los últimos **5 años**
- Documentos enfocados **Diagnóstico, tratamiento y pronóstico**.
- Documentos enfocados a humanos

3.3.1 Búsqueda de Guías de Práctica Clínica

Se realizó la búsqueda en PubMed, utilizando los términos MeSh **neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy** considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron **702** resultados, de los cuales se utilizaron **59** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUDA	RESULTADO
((("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "neonatal"[All Fields]) AND ("hypoxic ischaemic encephalopathy"[All Fields] OR "hypoxia-ischemia, brain"[MeSH Terms] OR ("hypoxia-ischemia"[All Fields] AND "brain"[All Fields]) OR "brain hypoxia-ischemia"[All Fields] OR ("hypoxic"[All Fields] AND "ischemic"[All Fields] AND "encephalopathy"[All Fields]) OR "hypoxic ischemic encephalopathy"[All Fields])) AND ("2012/05/07"[PDat] : "2017/05/05"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))))	702

SITIOS WEB**	ALGORITMO DE BÚSQUDA	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
GIN	neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy	0	0
NICE	neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy	0	0
GUIASALUD	neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy	1	0
TOTAL		1	0

Búsqueda de Revisiones Sistemáticas

Se realizó la búsqueda en PubMed con los términos MeSh **neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy** considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron **38** resultados, de los cuales se utilizaron **3** documentos.

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"

.....
MED. JUJANA PATRICIA GENG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.P. 25504 - R.U.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"

.....
MED. MARANELLA GONZALEZ CAMPOS
Jefe de la División de Neofarmacología - Depto. Pediatría
G.N.L.P. 301537-0-30.0. 17210

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
((("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "neonatal"[All Fields]) AND ("hypoxic ischaemic encephalopathy"[All Fields] OR "hypoxia-ischemia, brain"[MeSH Terms] OR ("hypoxia-ischemia"[All Fields] AND "brain"[All Fields]) OR "brain hypoxia-ischemia"[All Fields] OR ("hypoxic"[All Fields] AND "ischemic"[All Fields] AND "encephalopathy"[All Fields]) OR "hypoxic ischemic encephalopathy"[All Fields])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]))	38

Además, se buscaron revisiones sistemáticas en los sitios Web especializados enlistados a continuación:

SITIOS WEB	ALGORITMO DE BÚSQUEDA	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
COCHRANE LIBRARY	neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy	1	1
NHS EVIDENCE			
TOTAL		1	1

3.3.2 Búsqueda de Ensayos Clínicos Aleatorizados y Estudios Observacionales***

La búsqueda se realizó en PubMed de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de acuerdo a los criterios definidos, utilizando con los términos MeSH neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Se obtuvieron **58** resultados, de los cuales se utilizaron **5** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
((("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "neonatal"[All Fields]) AND ("hypoxic ischaemic encephalopathy"[All Fields] OR "hypoxia-ischemia, brain"[MeSH Terms] OR ("hypoxia-ischemia"[All Fields] AND "brain"[All Fields]) OR "brain hypoxia-ischemia"[All Fields] OR ("hypoxic"[All Fields] AND "ischemic"[All Fields] AND "encephalopathy"[All Fields]) OR "hypoxic ischemic encephalopathy"[All Fields])) AND (Clinical Trial[ptyp] AND "2012/05/07"[PDat] : "2017/05/05"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	58

Cuando la información obtenida previamente no sea suficiente para dar respuesta a todas las preguntas de la guía, se llevará a cabo la búsqueda en PubMed de estudios observacionales (cohortes, casos y controles, serie de casos y reporte de casos) y se presentará el Query translation de PubMed correspondiente.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
((("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "neonatal"[All Fields]) AND ("hypoxic ischaemic encephalopathy"[All Fields] OR "hypoxia-ischemia, brain"[MeSH Terms] OR ("hypoxia-ischemia"[All Fields] AND "brain"[All Fields]) OR "brain hypoxia-ischemia"[All Fields] OR ("hypoxic"[All Fields] AND "ischemic"[All Fields] AND "encephalopathy"[All Fields]) OR "hypoxic ischemic encephalopathy"[All Fields])) AND ((Case Reports[ptyp] OR Review[ptyp]))	206

En resumen, en el desarrollo de este protocolo de búsqueda se obtuvieron un total de **702**, de los cuales se utilizaron **59** en la integración de esta GPC.

3.4 Escalas de Gradación

NIVELES DE EVIDENCIA PARA ESTUDIOS DE TERAPIA POR NICE**

NIVEL DE EVIDENCIA	INTERPRETACIÓN
1++	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con muy bajo riesgo de sesgos
1+	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con bajo riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con alto riesgo de sesgos*
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo*
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
4	Opinión de expertas/os

*Los estudios con un nivel de evidencia con signos "-" no deberían utilizarse como base para elaborar una recomendación. Adaptado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

**National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods-Chapter 7: Reviewing and grading the evidence. London: NICE update March 2005. The guidelines manual 2009.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN PARA ESTUDIOS DE TERAPIA (NICE)

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	INTERPRETACIÓN
A	Al menos un meta-análisis, o un EC con asignación aleatoria categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población blanco; o una RS o un EC con asignación aleatoria o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados.
B	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población blanco y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o evidencia que pueda extrapolarse de estudios calificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados; o extrapolación de estudios calificados como 2++
D	Evidencia nivel 3 o 4, o extrapolación de estudios calificados como 2+, o consenso formal
D(BPP)	Un buen punto de práctica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"

.....
MED. JUANA PATRICIA GENG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
C.M.F. 25504 - R.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"

.....
MED. MARIANELLA SANCHEZ CAMPOS
Jefa del Servicio Neonatología - Depto. Pediatría
C.M.F. 30702-4446 - 17210

NIVELES DE EVIDENCIA, PARA ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE (OCEBM) 2009*

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA	DIAGNÓSTICO
A	1a	Revisiones Sistemáticas de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad**, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y en diferentes centros clínicos
	1b	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico o probado en un centro clínico
	1c	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico
B	2a	Revisiones sistemáticas de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad
	2b	Estudios exploratorios que, a través de una regresión logística, determinan factores significativos, y validados con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de categorización del diagnóstico
	3a	Revisiones sistemáticas con homogeneidad de estudios 3b y de mejor calidad
C	3b	Comparación enmascarada y objetiva de un espectro de una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio. Estudios no consecutivos o sin la aplicación de un estándar de referencia
	4	Estudio de casos y controles, con escasos o sin estándares de referencia independiente, los estándares de referencia no son objetivos, cegados o independientes, o las pruebas positivas y negativas son verificadas usando estándares de referencia diferentes.
D	5	Opinión de expertos/os sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"

*Adaptado de Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM) Centre for Evidence Based Medicine—Levels of Evidence (March 2009). Available from <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Visitado 28 agosto 2014

**Estudios con homogeneidad: se refiere a que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. JUANA PATRICIA GENG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.P. 25504 - R.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. MARIANELLA SANCHEZ CAMPOS
Jefa del Servicio de Neonatología - Dis. Pediatría
C.M.P. 30155 - R.N.E. 11224

3.5 Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave

Diagnóstico(s) Clínico(s): Encefalopatía Hipóxico-Isquémica		
CIE-9-MC / CIE-10		
Código del CMGPC: IMSS-371-10		
TÍTULO DE LA GPC		
Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica		
POBLACIÓN BLANCO	USUARIOS DE LA GUÍA	NIVEL DE ATENCIÓN
Recién nacidos \geq 35 semanas de edad gestacional	Pediatras y Neonatólogos	Segundo y tercer niveles de atención
FACTORES DE RIESGO		
Investigar en el expediente de la madre los antecedentes prenatales, para tener la sospecha fundada que el recién nacido con \geq 35 semanas de edad gestacional pudo haber presentado evento de hipoxia-isquemia. Así mismo en el expediente del recién nacido busca las condiciones postnatales que ponen en riesgo al recién nacido \geq 35 semanas de gestación para presentar encefalopatía hipóxico-isquémica. <ul style="list-style-type: none"> • Uno o varios eventos relacionados con hipoxia – isquemia perinatal • Acidosis en muestra de sangre de cordón • Apgar \leq 3 a los 5 minutos • Alteraciones en la exploración neurológica principalmente en el tono muscular y estado de alerta • Afectación en otros órganos o sistemas 		
CUADRO CLÍNICO		
Detecta en forma oportuna las manifestaciones neurológicas, en un recién nacido \geq 35 semanas de edad gestacional, con factores de riesgo perinatales para presentar encefalopatía hipóxico-isquémica: <ul style="list-style-type: none"> • Dificultad para iniciar o mantener la respiración • Alteraciones del estado de conciencia • Convulsiones (en casos graves) • Pérdida del tono muscular 		
Realiza exploración neurológica desde el momento del nacimiento, en la cual deberá evaluar: <ul style="list-style-type: none"> • Estado de alerta • Tono muscular • Respuestas motoras • Reactividad 		
DIAGNÓSTICO		
Realiza en el recién nacido con sospecha de encefalopatía hipóxico-isquémica, en caso de contar con el recurso alguno de los auxiliares para el diagnóstico o pronóstico: Ultrasonido craneal y Doppler, Electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG) o Resonancia Magnética.		
TRATAMIENTO		
Realiza las siguientes acciones: <ul style="list-style-type: none"> • Identificación temprana del paciente de alto riesgo • Medidas de terapia básicas para facilitar una adecuada perfusión y nutrición cerebral • Medidas de neuroprotección 		
Inicia la hipotermia terapéutica dentro de las primeras 6 horas de vida, para lo cual identifica a los pacientes con criterios inclusión y no inclusión, en forma temprana. Los criterios de inclusión para hipotermia terapéutica son: <ul style="list-style-type: none"> • Recién nacidos de \geq35 semanas de gestación • Peso de \geq1800 gramos • Menos de 6 horas de vida • Evidencia de asfixia perinatal, con al menos uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Puntaje de Apgar de 5 o menor a los 10 minutos 		

65
 MINISTERIO DE SALUD
 Hospital Nacional Docente Madre Niño
 "SAN BARTOLOME"
 MED. JUANA PATRICIA GONG BIAS
 JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
 C.M.P. 25504 - R.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
 Hospital Nacional Docente Madre Niño
 "SAN BARTOLOME"
 MED. MARIANELLY RANCHEZ CAMPOS
 JEFA DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA - Opto. Pediatría
 C.M.P. 25504 - R.N.E. 11210

<ul style="list-style-type: none"> - Necesidad de ventilación o resucitación en los primeros 10 minutos de vida - Gasometría en la primera hora con pH 7.00 o menor, o déficit de base de 12 o mayor. - Evidencia de encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a grave (De acuerdo a la Clasificación de Sarnat). - Hallazgos electrofisiológicos con amplitud integrada (EEG_a) o estándar (EEG) de encefalopatía. <p>Los criterios de no inclusión para hipotermia terapéutica son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malformaciones congénitas mayores como hernia diafragmática que requiere ventilación. • Anormalidades congénitas sugestivas de cromosomopatías. • Ecografía cerebral con lesión estructural. • Coagulopatía con hemorragia activa <p>Falta de disponibilidad del equipo necesario para otorgar hipotermia terapéutica</p>	
<p>Realiza vigilancia continua en el recién nacido que se encuentra bajo hipotermia terapéutica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia cardíaca • Tensión arterial • Trazo electrocardiográfico • Biometría hemática • Pruebas de coagulación • Electrolitos séricos • Pruebas de función renal • Electroencefalograma previo y durante hipotermia 	
<p>Sigue el protocolo clínico establecido para la aplicación de la hipotermia ya sea sistémica o cefálica, especificada en el cuadro 3 de la guía de práctica clínica.</p>	
PRONÓSTICO	
<p>Individualiza el manejo de los líquidos, electrolitos y nutrición de acuerdo a las condiciones de cada recién nacido.</p>	
<p>Indica seguimiento pediátrico a los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica al menos hasta la edad escolar, haciendo hincapié en el registro de la circunferencia cefálica en cada visita pues el crecimiento craneal está directamente relacionado con el pronóstico neurológico.</p>	
<p>Envía a cirugía pediátrica a los recién nacidos con encefalopatía moderada o grave con problemas para la alimentación para valorar la necesidad de gastrostomía y funduplicatura.</p>	
<p>Envía a todos los recién nacidos con encefalopatía moderada y grave al servicio de estimulación temprana y rehabilitación, independientemente de las secuelas específicas con que cursen.</p>	
<p>Indica valoración oftalmológica y auditiva a los recién nacidos con encefalopatía moderada y grave para la realización de potenciales evocados visuales y auditivos.</p>	
RESULTADOS	
Total de recomendaciones cumplidas (1)	
Total de recomendaciones no cumplidas (0)	
Total de recomendaciones que no aplican al caso evaluado (NA)	
Total de recomendaciones que aplican al caso evaluado	
Porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones evaluadas (%)	
Apego del expediente a las recomendaciones clave de la GPC (SI/NO)	

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. JUANA PATRICIA GENG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.P. 25504 - R.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. MARINELLA SANCHEZ CAMPOS
Jefe del Servicio de Neurología y Disc. Psiquiátr.
C.M.P. 25158 - R.N.E. 11219

4. BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. *Obstet Gynecol.* 2014 Apr;123(4):896-901. doi: 10.1097/01.AOG.0000445580.65983.d2
2. Amiel-Tison C. Cerebral damage in full-term new-born. Aetiological factors, neonatal status and long-term follow-up. *Biol Neonat.* 1969;14(3):234-50.
3. Amiel-Tison C, Ellison P. Birth asphyxia in the fullterm newborn: early assessment and outcome. *Dev Med Child Neurol.* 1986 Oct;28(5):671-82.
4. Bano S, Chaudhary V, Garga UC. Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy: A Radiological Review. *J Pediatr Neurosci.* 2017 Jan-Mar;12(1):1-6. doi: 10.4103/1817-1745.205646.
5. Barkovich AJ, Westmark K, Partridge C, Sola A, Ferriero DM. Perinatal asphyxia: MR findings in the first 10 days. *AJNR* 1995; 16: 427 – 438.
6. Barkovich AJ, editor. *Pediatric Neuroimaging*, 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Brain and spine injuries in infancy and childhood; pp. 190–290.
7. Bennet L, Roelfsema V, Pathipati P, Quaedackers JS, Gunn AJ. Relationship between evolving epileptiform activity and delayed loss of mitochondrial activity after asphyxia measured by near-infrared spectroscopy in preterm fetal sheep. *J Physiol.* 2006;572(pt 1):141-154.
8. Bennet L, Tan S, Van den Heuvel L, et al. Cell therapy for neonatal hypoxia-ischemia and cerebral palsy. *Ann Neurol.* 2012;71(5):589-600.
9. Bhat MA, Charoo BA, Bhat JI, Ahmad M, Ali SW, Mufti MH. Magnesium sulfate in severe perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2009; 123: e764 – e769.
10. Blankenberg FG, Loh, NN, Bracci P, D'Arceuil HE, Rhine WD, Norbash AM et al. Sonography, CT, and MR imaging: a prospective comparison of neonates with suspected intracranial ischemia and hemorrhage. *AJNR* 2000; 21: 213 – 18.
11. Boichot C, Walker PM, Durand C, Grimaldi M, Chapuis S, Brunotte F. Term neonate prognoses after perinatal asphyxia: Contributions of MR imaging, MR spectroscopy, relaxation times, and apparent diffusion coefficients. *Radiology.* 2006;239:839–48.
12. Chandrasekaran M, Chaban B, Montaldo P, Thayyil S. Predictive value of amplitude-integrated EEG (aEEG) after rescue hypothermic neuroprotection for hypoxic ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J Perinatol.* 2017 Mar 2. doi: 10.1038/jp.2017.14.
13. Chao CP, Zaleski CG, Patton AC. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings. *Radiographics* 2006; 26: S159 – S172.
14. Chao D, Xia Y. Ionic storm in hypoxic-ischemic stress: can opioid receptors subside it? *Progress in Neurobiology* 2010; 90: 439 – 470.
15. Chau V, Poskitt KJ, Sargent MA, Lupton BA, Hill A, Roland E, Miller SP. Comparison of computer tomography and magnetic resonance imaging scans on the third day of life in term newborns with neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2009; 123: 319-326.
16. Chaudhari T, McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with suspected hypoxic ischemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2:CD006817
17. Conapo Principales causas de mortalidad en México 1980 – 2007, documento de trabajo para XLIII Período de Sesiones de la Comisión de Población y Desarrollo "Salud, morbilidad, mortalidad y desarrollo" Nueva York, 12 a 16 de abril de 2010, disponible en: http://www.conapo.gob.mx/publicaciones/mortalidad/Mortalidadxcausas_80_07.pdf
18. Conapo Tasa de mortalidad infantil por municipio, 2005, 11 de enero de 2010. Acceso a página 6 de julio 2010, disponible en http://www.conapo.gob.mx/index.php?option=com_content&view=article&id=125&Itemid=203

67
 MINISTERIO DE SALUD
 Hospital Nacional Docente Madre Niño
 "SAN BARTOLOMÉ"
 MED. JUANA PATRICIA GENG BLAS
 JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
 C.M.F. 25504 - R.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
 Hospital Nacional Docente Madre Niño
 "SAN BARTOLOMÉ"
 MED. MARIANELLA SANCHEZ CAMPOS
 JEFA DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA Y Cuidado Perinatal
 C.M.F. 40154 - R.N.E. 17210

19. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr.* 2015 Apr;169(4):397-403. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3269. Review. PMID: 25685948
20. Ecury-Goossen GM, Camfferman FA, Leijser LM, Govaert P, Dudink J. State of the art cranial ultrasound imaging in neonates. *J Vis Exp.* 2015 Feb 2;(96):e52238. doi: 10.3791/52238
21. Eken P, Toet MC, Groenendaal F, de Vries LS. Predictive value of early neuroimaging, pulsed Doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995 Sep;73(2):F75-80.
22. Elmahdy H, El-Mashad AR, El-Bahrawy H, El-Gohary T, El-Barbary A, Aly H. Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial. *Pediatrics* 2010; 125: e1135 – e 1142.
23. Evans D, Sinha B. Protecting the term newborn brain following Hypoxia-ischaemia. *Current Paediatrics* (2002) 12, 388-393
24. Evans DJ, Levene MI, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3, Art. No.:CD001240. DOI: 10.1002/14651858.CD001240.pub2.
25. Heinz ER, Provenzale JM. Imaging findings in neonatal hypoxia: A practical review. *Am J Roentgenol.* 2009;192:41-7.
26. Fatemi A, Wilson MA, Johnston MV. Hypoxic – ischemic encephalopathy in the term infant. *Clin Perinatol* 2009; 36: 835 – 858.
27. Felderhoff-Mueser U, Rutherford MA, Squier WV, Cox P, Maalouf EF, Counsell SJ, Bydder GM, Edwards AD. Relationship between MR imaging and histopathologic findings of the brain in extremely sick preterm infants. *AJNR* 1999; 20: 1349 – 57.
28. Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med.* 2004;351(19):1985-1995.
29. Ghosh S, Tran L, Shuster JJ, Zupanc ML. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy is associated with short-term reduction of seizures after discharge from the neonatal intensive care unit. *Childs Nerv Syst.* 2017 Feb;33(2):329-335. doi: 10.1007/s00381-016-3321-x. Epub 2016 Dec 17.
30. Harteman JC, Nikkels PG, BendersMJ, Kwee A, Groenendaal F, de Vries LS. Placental pathology in full-term infants with hypoxic-ischemic neonatal encephalopathy and association with magnetic resonance imaging pattern of brain injury. *J Pediatr.* 2013;163(4):968-95.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2013.06.010.
31. Holmes GL. Long-term effects of neonatal seizures. *Clin Perinatol* 2009; 36: 901 – 914.
32. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG.
33. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;(1):CD003311. doi: 10.1002/14651858.CD003311.pub3
34. Jensen FE. Neonatal seizures: an update on mechanisms and management. *Clin Perinatol* 2009; 36: 881 – 900.
35. Juul SE. Erythropoietin as a neonatal neuroprotective agent. *Neoreviews* 2010; 11: e78 – e84.
36. Kecskes Z, Healy G, Jensen A. Fluid restriction for term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy following perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD004337.
37. Khan IA, Wahab S, Khan RA, Ullah E, Ali M. Neonatal intracranial ischemia and hemorrhage: role of cranial ultrasound and CT scanning. *J Korean Neurosurg Soc* 2010; 47: 89 – 94.
38. Laptook AR, Shankaran S, Ambalavanan N, Carlo WA, McDonald SA, Higgins RD, Das A. Outcome of term infants using Apgar scores at 10 minutes following hypoxic – ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2009; 124: 1619 – 1626.
39. Laptook A, Tyson J, Shankaran S, McDonald S, Ehrenkranz R, Fanaroff A, Donovan E, Goldberg R, O'Shea TM, Higgins RD, Poole WK. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics.* 2008; 122(3):491-9 (ISSN: 1098-4275)
40. Legido A, Valencia I, Katsetos CD, Delivoria-Papadopoulos M. Neuroprotección en la encefalopatía hipóxico isquémica perinatal. Tratamientos con eficacia clínica demostrada y perspectivas futuras. *Medicina (Buenos Aires)* 2007; 67: 543 – 555.
41. León PA, Ysidrón YE. Factores relacionados con el Apgar bajo al nacer *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 2010;36(1) 25-35.

42. Liauw L, van der Grond J, et al. Is there a way to predict outcome in (near) term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy based on MRI? *AJNR* 2008; 29: 1789 – 1794.
43. Liaw L, van der Grond J, van den Berg-Huysmans AA, Palm-Meinders IH, van Buchem MA, van Wezel-Meijler G. Hypoxic ischemic encephalopathy: diagnostic value of conventional MR imaging pulse sequences in term-born neonates. *Radiology* 2008; 247: 204 – 212.
44. Lin B, Zhang P, Cheng G, Zhou W, Wang L. [Meta-analysis of prognostic tests in neonates over 35-week gestational age with hypoxic-ischemic encephalopathy]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014 Jan 14;94(2):115-21.
45. Logitharajah P, Rutherford MA, Cowan FM. Hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants: antecedent factors, brain imaging, and outcome. *Pediatr Res* 2009; 66: 222 – 229.
46. Lv H, Wang Q, Wu S, Yang L, Ren P, Yang Y, Gao J, Li L. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta*. 2015 Oct 23;450:282-97. doi: 10.1016/j.cca.2015.08.021. Epub 2015 Aug 28.
47. Marro PJ, Delivoria-Papadopoulos M. Pharmacology review: neuroprotective treatments for hypoxic-ischemic injury. *Neoreviews* 2010; 11: e311 – e 315.
48. Murray DM, Bala P, O'Connor CM, Ryan CA, Connolly S, Boylan GB. The predictive value of early neurological examination in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy and neurodevelopmental outcome at 24 months. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: e55-e59 [PMID: 20041933 DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03550.x]
49. Murray DM, Boylan GB, Ryan CA, Connolly S. Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. *Pediatrics* 2009; 124: e459 – e467.
50. OMS. Reducción de la mortalidad de recién nacidos. Nota descriptiva N°333. Enero de 2016. Acceso a página 19 abril del 2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs333/es/>
51. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, et al; Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med*. 2012; 366(22):2085-2092.
52. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976 Oct;33(10):696-705.
53. van Wezel-Meijler G, Steggerda SJ, Leijser LM. Cranial ultrasonography in neonates: role and limitations. *Semin Perinatol*. 2010 Feb;34(1):28-38. doi: 10.1053/j.semperi.2009.10.002
54. Varghese B, Xavier R, Manoj VC, Aneesh MK, Priya PS, Kumar A, Sreenivasan VK. Magnetic resonance imaging spectrum of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Indian J Radiol Imaging*. 2016 Jul-Sep;26(3):316-327. Erratum in: *Indian J Radiol Imaging*. 2016 Oct-Dec;26(4):530.
55. Volpe JJ. Neurología del Recién Nacido. Unidad III. Encefalopatía Hipóxico-Isquémica, 2001. 4th ed. Mc Graw Hill; pag: 354-359.
56. Walsh BH, Murray DM, Boylan GB. The use of conventional EEG for the assessment of hypoxic ischaemic encephalopathy in the newborn: a review. *Clin Neurophysiol*. 2011 Jul;122(7):1284-94. doi: 10.1016/j.clinph.2011.03.032. Epub 2011 May 7.
57. Wang N, Zhang Y, Guan B. [Evaluation of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy by ultrasound measurement of the hemodynamics in the central branches of the middle cerebral artery]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2014 Jul;34(8):1199-202.
58. Wassink G, Gunn ER, Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. The mechanisms and treatment of asphyxia encephalopathy. *Front Neurosci*. 2014;8:40. doi:10.3389/fnins.2014.00040.
59. Wu YW, Gonzalez FF. Erythropoietin: a novel therapy for hypoxic-ischaemic encephalopathy? *Dev Med Child Neurol*. 2015 Apr;57 Suppl 3:34-9. doi: 10.1111/dmcn.12730.

5. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades de **Instituto Mexicano del Seguro Social** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por **Instituto Mexicano del Seguro Social**, y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Instituto Mexicano de Seguro Social

Srita. Luz María Manzanares Cruz	Secretaria Coordinación Técnica de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajero Coordinación Técnica de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. JUANA PATRICIA GENG-BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
C.M.P. 25504 - R.N.E. 11224

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
MED. MARIONELLA SANCHEZ CAMPOS
Jefa del Servicio de Nefrología - T.M. Pediatría
C.M.P. 30106 - R.N.E. 11210

6. COMITÉ ACADÉMICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

Dr. Gilberto Pérez Rodríguez	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniestra Osorio	Coordinador Técnico de Excelencia Clínica
Dr. Antonio Barrera Cruz	Jefe del Área del Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa del Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa del Área de Innovación de Procesos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Adolfin Bergés García	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Socorro Azarell Anzures Gutiérrez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Brendha Rios Castillo	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Manuel Vázquez Parrodi	Coordinador de Programas Médicos
Dra. María Gabriela Liceaga Craviotto	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
.....
M.D. JUANA PATRICIA GÉNG BLAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
C.M.P. 25504 - R.N.E. 31274

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
.....
MED. MARJANELLA SANCHEZ CAMPOS
Jefa del Servicio de Neurología - Dept. Pediatría
C.M.P. 30705 - R.N.E. 31110