

Lima, 28 de octubre de 2019

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 015-2019

Eficacia y seguridad de la hipotermia de alta tecnología en recién nacidos de 35 semanas a más con encefalopatía hipóxico-isquémica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA

Eficacia y seguridad de la hipotermia de alta tecnología en recién nacidos de 35 semanas a más con encefalopatía hipóxico-isquémica

Ciudad de Lima / Perú / octubre de 2019

Eficacia y seguridad de la hipotermia de alta tecnología en recién nacidos de 35 semanas a más con encefalopatía hipóxico-isquémica
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2019

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Dr. Hans Vásquez Soplopucó
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. María Luz Miraval Toledo
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD
PÚBLICA**

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado para su envío al Componente Neonatal de la Dirección de Intervenciones por Curso de Vida y Cuidado Integral – DVCI DIGIESP

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004-aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.

***Eficacia y seguridad de la hipotermia de alta tecnología en recién nacidos de 35 semanas a más con encefalopatía hipóxico-isquémica
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2019***

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Autor

Rommy Helena Novoa Reyes¹

Revisores

Ericson Gutierrez¹
 Karen Huaman¹
 Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 Internacional. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada: Instituto Nacional de Salud (Perú). Eficacia y seguridad de la hipotermia de alta tecnología en recién nacidos de 35 semanas a más con encefalopatía hipóxico-isquémica. Elaborado por Rommy Novoa. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, octubre de 2019. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 15-2019.

Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

Eficacia y seguridad de la hipotermia de alta tecnología en recién nacidos de 35 semanas a más con encefalopatía hipóxico-isquémica
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 15-2019

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. 11	
II. 188	
III. 188	
IV. 211	
V. 266	
VI. 266	
VII. 277	
VIII. 277	
IX. ¡Error! Marcador no definido.8	
X. 3232	

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

MENSAJES CLAVE

- La encefalopatía es un síndrome de función neurológica alterada en los primeros días de vida de etiología hipóxico-isquémica por un evento peri o intraparto, que se manifiesta por un nivel subnormal de conciencia o convulsiones, y frecuentemente se acompaña de dificultad en iniciar y mantener la función respiratoria y depresión del tono muscular y los reflejos.
- La hipotermia terapéutica, mantenida por 72 horas entre 33 a 35° C dentro de las primeras seis horas luego del nacimiento, es la terapia neuroprotectora para el tratamiento de la encefalopatía neonatal.
- El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad de la hipotermia de alta tecnología en recién nacidos de 35 semanas a más con encefalopatía hipóxico-isquémica
- La RS que incluyó 16 ECA que usaron tanta hipotermia de alta y baja tecnología, halló que la hipotermia reduce significativamente el riesgo de muerte en neonatos con EHI cuando se compara con la normotermia (RR 0.77 IC95% 0.65 a 0.92). Otra RS evaluó que la hipotermia con métodos de baja tecnología redujo el riesgo de muerte antes del alta hospitalaria en neonatos (RR 0.60 IC95% 0.39, 0.92) al compararla con el cuidado estándar. En el año 2008, la Revista Neonatal Network publicó una GPC basada en evidencia. Recomendó el uso de hipotermia corporal total, a pesar de no encontrar evidencia que difiera con la hipotermia selectiva de la cabeza.
- La evidencia comparativa de la hipotermia terapéutica de alta tecnología y de baja tecnología versus el cuidado neonatal estándar en infantes con EHI es categórica en el beneficio de la reducción de la mortalidad al alta y a los 18 meses, así como en la reducción de la discapacidad en el neurodesarrollo. No existe evidencia que compare las técnicas de alta y baja tecnología

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico fue generado para su envío al Componente Neonatal de la Dirección de Intervenciones por Curso de Vida y Cuidado Integral – DVCI DIGIESP, la pregunta PICO (P: neonatos con encefalopatía hipóxico isquémica; I: hipotermia terapéutica de alta tecnología; C: hipotermia terapéutica de baja tecnología o no intervención; O: mortalidad, morbilidad neurológica al alta y a los 24 meses) fue consensuada por parte del equipo de profesionales metodólogos de UNAGESP y los médicos especialistas.

a. Cuadro clínico

La encefalopatía es un síndrome de función neurológica alterada en los primeros días de vida que se manifiesta por un nivel subnormal de conciencia o convulsiones, y frecuentemente se acompaña de dificultad en iniciar y mantener la función respiratoria y depresión del tono muscular y los reflejos. El neonato que tiene encefalopatía puede manifestarse con un estado de conciencia alterado (irritabilidad, letargia, excitación), disminución de movimientos espontáneos, dificultad respiratoria y de alimentación, disminución del tono muscular, postura anormal, ausencia de reflejos primitivos, o convulsiones. En sala de atención inmediata, el neonato puede mostrar un score Apgar bajo y ausencia o pobre llanto. La severidad de esta encefalopatía puede ser clasificada en leve, moderada o severa de acuerdo con los hallazgos clínicos. La encefalopatía hipóxico-isquémica se estima en 1.5 por 1000 nacidos vivos (IC 95% 1.3 – 1.7).

b. Tecnología sanitaria

La hipotermia terapéutica, mantenida por 72 horas entre 33 a 35° C dentro de las primeras seis horas luego del nacimiento, es la terapia neuroprotectora para el tratamiento de la encefalopatía neonatal. Los equipos de enfriamiento se clasifican en alta y baja tecnología, dependiendo del tipo de tecnología aplicada.

OBJETIVO

Eficacia y seguridad de la hipotermia de alta tecnología en recién nacidos de 35 semanas a más con encefalopatía hipóxico-isquémica
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2019

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Evaluar la eficacia y seguridad de la hipotermia de alta tecnología en recién nacidos de 35 semanas a más con encefalopatía hipóxico-isquémica

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de ginecología, pediatría y neonatología; y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

RESULTADOS

Se identificaron 01 GPC, 01 evaluación de procedimiento intervencionista similar a una evaluación de tecnología sanitaria, 10 revisiones sistemáticas con metanálisis, y 10 ensayos clínicos aleatorizados. No se identificaron evaluaciones económicas.

- En el año 2013, Jacobs *et al* realizó una RS que incluyó 08 ECA con un total de 638 infantes con EHI moderada/severa y evidencia de asfixia intraparto. La hipotermia terapéutica produjo una reducción estadísticamente significativa y clínicamente importante en el desenlace combinado de mortalidad o alteración del neurodesarrollo mayor a los 18 meses de edad (RR 0.76 IC95% 0.65 a 0.89).
- En el año 2015, Rossouw G *et al* realizaron una RS para determinar el efecto terapéutico de la hipotermia con métodos de baja tecnología en entornos con instalaciones de cuidados intensivos, en recién nacidos a término o cerca del término con encefalopatía hipóxico-isquémica. Se incluyeron tres ECA con un total de 467 infantes randomizados y 460 analizados. El riesgo de muerte antes del alta hospitalaria en neonatos con EHI se redujo significativamente en infantes tratados con hipotermia con métodos de baja tecnología al compararlo con el cuidado estándar (RR 0.60 IC95% 0.39, 0.92). Se reportó una reducción similar en la mortalidad a los 6 a 24 meses (RR 0.63 IC95% 0.43 a 0.93).
- En el año 2013, Galvao T *et al* realizaron una RS que incluyó 16 ECA que usaron tanta hipotermia de alta y baja tecnología. Se halló que la hipotermia reduce significativamente el riesgo de muerte en neonatos con EHI cuando se compara con la normotermia (RR 0.77 IC95% 0.65 a 0.92).

Eficacia y seguridad de la hipotermia de alta tecnología en recién nacidos de 35 semanas a más con encefalopatía hipóxico-isquémica
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 15-2019

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

- En el año 2008, la Revista Neonatal Network publicó una GPC basada en evidencia. Recomendó el uso de hipotermia corporal total, a pesar de no encontrar evidencia que difiera con la hipotermia selectiva de la cabeza. Esto debido a que la primera permite el acceso con mayor comodidad para la instalación del EEG y el transporte. En ambos métodos de aplicación de hipotermia se usa alta tecnología. No se menciona en esta GPC la hipotermia de baja tecnología.

CONCLUSIONES

- La evidencia comparativa de la hipotermia terapéutica de alta tecnología versus el cuidado neonatal estándar en infantes con EHI es categórica en el beneficio de la reducción de la mortalidad al alta y a los 18 meses, así como en la reducción de la discapacidad en el neurodesarrollo. Del mismo modo, la hipotermia de baja tecnología versus el cuidado estándar demostró beneficio en los principales desenlaces neonatales. No existe evidencia que compare las técnicas de alta y baja tecnología, pero en base a la literatura revisada ambas técnicas son superiores al cuidado estándar para lograr mejor supervivencia y menor discapacidad en el neurodesarrollo en infantes con EHI.

PALABRAS CLAVES: hipotermia terapéutica, encefalopatía hipóxico isquémica, neonato

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

I. INTRODUCCIÓN

La encefalopatía es un síndrome de función neurológica alterada en los primeros días de vida que se manifiesta por un nivel subnormal de conciencia o convulsiones, y frecuentemente se acompaña de dificultad en iniciar y mantener la función respiratoria y depresión del tono muscular y los reflejos⁽¹⁾. La etiología hipóxico – isquémica se debe a un evento peri o intraparto y no debe explicarse por otras etiologías^(1,2). Esta entidad se produce a causa de disminución del flujo oxigenatorio a nivel central y/o por isquemia, lo que posteriormente ocasionará daño neurológico permanente, no sólo a nivel cognitivo, sino también a nivel del desarrollo psicomotor y sensitivo, además de la aparición transitoria de signos y/o síntomas debido a una actividad neuronal anormal, excesiva o asincrónica en el cerebro.

I.1 Cuadro clínico

La incidencia de encefalopatía neonatal depende cómo se defina el síndrome, pero se estima entre 2 a 9 por 1000 nacidos vivos⁽³⁾. La encefalopatía hipóxico-isquémica se estima en 1.5 por 1000 nacidos vivos (IC 95% 1.3 – 1.7)⁽⁴⁾. En nuestro medio, acorde a la información proporcionada por el Subsistema de Vigilancia Epidemiológica Perinatal Neonatal de la Dirección General de Epidemiología (SNVEPN), la asfisia perinatal constituye el 16% de las causas de muerte neonatal⁽⁵⁾.

El neonato que tiene encefalopatía puede manifestarse con un estado de conciencia alterado (irritabilidad, letargia, excitación), disminución de movimientos espontáneos, dificultad respiratoria y de alimentación, disminución del tono muscular, postura anormal, ausencia de reflejos primitivos, o convulsiones. En sala de atención inmediata, el neonato puede mostrar un score Apgar bajo y ausencia o pobre llanto. La severidad de esta encefalopatía puede ser clasificada en leve, moderada o severa de acuerdo con los hallazgos clínicos.

El diagnóstico de encefalopatía neonatal incluye una evaluación de la historia clínica neonatal y considerar los factores de riesgo que contribuyan a encefalopatía, historia médica materna, antecedentes obstétricos, factores intraparto y etiología placentaria⁽¹⁾. Los signos neonatales de una encefalopatía hipóxico-isquémica son: score Apgar menor a 5 a los 5 y 10 minutos; pH de la arteria umbilical fetal menor a 7.0, o un déficit de base ≥ 12 mmol/L; injuria cerebral aguda

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

vista en una Resonancia Magnética Nuclear (RMN) cerebral o una espectroscopía de resonancia magnética; presencia de falla aguda múltiple consistente con encefalopatía hipóxica-isquémica. Adicionalmente, se describe un evento hipóxico-isquémico intraparto o periparto agudo como ruptura uterina, desprendimiento de placenta, patrones anormales de frecuencia cardíaca fetal categoría III, no evidencia de otros factores que podrían contribuir a la encefalopatía⁽¹⁾.

El tratamiento de elección para la EHI es la hipotermia terapéutica en las primeras seis horas de edad. El manejo de soporte para EHI moderada y severa debe ser en unidades de cuidados intensivos neonatales. Los mayores objetivos incluyen mantener la homeostasis fisiológica y el tratamiento de las manifestaciones externas de lesión cerebral⁽⁶⁾ mediante una adecuada ventilación, perfusión de órganos y cerebro, adecuado estado metabólico, control de convulsiones y de edema cerebral.

I.2 Descripción de la tecnología

La hipotermia terapéutica, mantenida por 72 horas entre 33 a 35° C dentro de las primeras seis horas luego del nacimiento, es la terapia neuroprotectora para el tratamiento de la encefalopatía neonatal^(7, 8).

Las indicaciones para la aplicación de la hipotermia terapéutica son los siguientes: edad gestacional ≥ 36 semanas (algunos centros usan ≥ 34 semanas) y ≤ 6 horas de edad; acidosis metabólica mixta con un pH ≤ 7.0 o déficit de base ≥ 16 mmol/L en una muestra de sangre de cordón umbilical o alguna otra muestra obtenida en las primeras horas; score Apgar ≤ 5 a los 10 minutos, necesidad de resucitación con compresiones torácicas, ventilación asistida, medicación cardíaca iniciado al nacimiento y que continuó por al menos 10 minutos; y una encefalopatía moderada a severa en el examen clínico⁽⁹⁾.

La hipotermia debe empezar dentro de las primeras seis horas luego del nacimiento y continuar por 72 horas a la temperatura objetivo. La temperatura rectal debe ser mantenida entre 33 a 35° C. El enfriamiento selectivo de la cabeza y de la totalidad del cuerpo parece ser similar en efectividad y seguridad. Sin embargo, el enfriamiento corporal es preferido en la mayoría de centros en los Estados Unidos por su fácil aplicación y porque permite el monitoreo con electroencefalografía (EEG)^(8, 10-12).

Un instrumento de enfriamiento ideal debe inducir rápidamente la temperatura deseada, mantenerla en rangos objetivos durante el tiempo estimado y debe retornar a la temperatura normal de manera lenta y controlada (0.2-0.5°C/h). El aparato debe ser de fácil uso, con

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

requerimiento mínimo de intervención de enfermería, no debe interferir con el acceso al bebé y no debe causar efectos adversos como temores⁽¹³⁾.

Los equipos de enfriamiento se clasifican en alta (Tabla 1) y baja tecnología (Tabla 2), dependiendo del tipo de tecnología aplicada. Los equipos de enfriamiento descritos en los mayores ensayos clínicos son los siguientes: 1) Colchón de enfriamiento con Tecotherm TS 200 (dispositivo manual)⁽¹⁴⁾; 2) Manta preenfriada a 5 ° C con Blanketrol II Hyper-Hypothermia System Sub-Zero con una segunda manta en el lateral para evitar fluctuaciones en temperatura⁽¹⁰⁾; 3) Tapa de enfriamiento alrededor de la cabeza y calentador superior radiante para mantener la temperatura rectal entre 34 y 35 °C, Olympic Medical Cool Care System⁽¹⁵⁾; 4) Inducción de enfriamiento realizada con bolsas de agua helada envueltas en paños de lavado durante 2 h. Después de esto, el sistema de hiper-hipotermia Blanketrol II. Sub-Zero se utilizó durante la fase de mantenimiento⁽¹⁶⁾.

En el país, el Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) cuenta, desde el año 2017, con un equipo de alta tecnología denominado CritiCool para el tratamiento de la EHI⁽¹⁷⁾. Este dispositivo médico se encuentra registrado en DIGEMID (RS. DB3761E) con el nombre de “Criticool pro control unit”, cuyo representante es Pharma Hosting Peru S.A.C., fabricante MRTE Advanced Technologies LTD.(Israel) actualmente con estado de autorización vigente desde el 20/07/2017⁽¹⁸⁾.

Tabla 1. Equipos de enfriamiento de alta tecnología

Parámetro	Blanketerol III ⁽¹⁰⁾	Tecotherm TS med 200 ⁽¹⁴⁾	MTRE CritiCool	Cool-Cap ⁽¹⁵⁾	Tecotherm-Servo
Diseño	Colchones y envolturas	Colchones	Envolturas corporales	Gorras sobre la cabeza junto con calentadores radiantes	Mantas (pueden ser gorras alrededor si lo requieren)
Refrigerante	Agua	Base de alcohol	Agua	Agua	Base de alcohol
Tipo de enfriamiento	Todo el cuerpo	Todo el cuerpo	Todo el cuerpo	Enfriamiento selectivo de la cabeza	Todo el cuerpo
Requerimiento de pre enfriamiento	Si	No	No	No	No
Sitio típico de registro	Esófago	Rectal	Rectal	Rectal	Rectal
Inducción	Rápida, sobre enfriamiento puede ocurrir	Rápida, puede ocurrir sobre enfriamiento	Rápida, el sobre enfriamiento es mínimo		Rápida, el sobre enfriamiento es mínimo
Mantenimiento	Baja intervención de enfermería	Alta intervención de enfermería	Baja intervención de enfermería	Alta intervención de enfermería	Mínima intervención de enfermería

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Recalentamiento	Manual	Manual	Semi automático	Manual	Automático
Facilidad de uso del panel	Indicador de flujo de agua	Indicador digital de temperatura	Pantallas gráficas y digitales	Pantalla táctil LCD a color	Panel gráfico y digital con tres diferentes modos de operación
Tiempo de enfriamiento efectivo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Alto
Gastos recurrentes	Envolturas de enfriamiento	Nulo	Envolturas de enfriamiento	Gorras de enfriamiento	Enfriamiento de colchones y refrigerantes
Peso (Kg)	55.3	10	35	52	7
Portabilidad	No	Si	No	No	Si
Uso en transporte	No	No	Si	No	Si
Funcionamiento de la batería	No	No	No	No	Si

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Espacio requerido (cm)	43.2 x 43.2x950.2	42x19x35	26 x 62.5 x 94	132.1 x 43.4 x 56.6	42 x 19 x 35
------------------------	-------------------	----------	----------------	---------------------	--------------

Tabla 2. Equipos de enfriamiento de baja tecnología

Parámetro	Enfriamiento natural	Botellas de agua	Ventilador	Gels	Materiales de cambio de fase (MCF)
Diseño	Se produce en entornos sin calentadores radiantes	Enfriamiento de todo el cuerpo con un colchón compuesto por tres botellas de agua colocadas de lado y llenas de agua fría del grifo.	Ventilador servocontrolado. Sobreenfriamiento evitado por calentador radiante servocontrolado	Bolsas de geles suaves y fríos (12 cm x 12 cm, 250 g, refrigerador mantenido a 7-10 ° C) aplicadas a la cabeza. Bebé calentado con calentador radiante	Bebé desnudo sobre colchón MCF (punto de fusión 32 °C). Mantas usadas cuando sea necesario
Tiempo de inducción	Rápidamente después del nacimiento	Dentro de 1 h	Dentro de 1 h	Dentro de 1 h	Dentro de 1 h

*Eficacia y seguridad de la hipotermia de alta tecnología en recién nacidos de 35 semanas a más con encefalopatía hipóxico-isquémica
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2019*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Mantenimiento	Puede durar hasta 15 horas si los calentadores radiantes no se usan	Temperatura central / rectal 33-34°C	Temperatura rectal 33.4-33.7°C	Temperatura rectal 33-34°C	Temperatura rectal 33-34°C
Recalentamiento	Pasivo y lento generalmente < 0.5°C/h	Pasiva y lenta, generalmente < 0.5°C/h	Incremento gradual del calentador radiante	Incremento gradual del calentador radiante	Pasiva y lenta, generalmente < 0.5°C/h
Temperatura ambiente	< 26°C	25-26°C	24°C	24°C	< 30°C
Temblores	No	No	Si	Si	No
Estabilidad de temperatura	Pobre	Aceptable	Aceptable	Variable	Aceptable

II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad de la hipotermia de alta tecnología en recién nacidos de 35 semanas a más con encefalopatía hipóxico-isquémica

III. MÉTODO

III.1 Formulación de pregunta PICO

Se presenta la pregunta de investigación en la **tabla 1**

Tabla 1. Pregunta PICO.

Población	Recién nacidos de 35 semanas a más con encefalopatía hipóxico-isquémica
Intervención	Hipotermia terapéutica de alta tecnología
Comparador	a) Hipotermia terapéutica de baja tecnología (aplicación manual de bolsas de enfriamiento/packs de refrigeración u otros métodos de enfriamiento no eléctricos b) No intervención
Outcome (Desenlace)	❖ Mortalidad ❖ Morbilidad neurológica al alta ❖ Morbilidad neurológica a los 6 – 24 meses
Diseño de estudio	❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) ❖ Revisiones Sistemáticas (RS) ❖ Estudios observacionales comparativos ❖ Estudios de calidad de vida comparativos ❖ Guías de Práctica Clínica (GPC) ❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS) ❖ Evaluaciones económicas (EE) de la región

III.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de neonatología, pediatría, cuidados críticos y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

La fecha de búsqueda se realizó hasta setiembre del 2019 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 1**.

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- RedETSA – OPS

III.3 Selección de estudios

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un dispositivo se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas de ECAs que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects)⁽¹⁹⁾. Si bien la búsqueda no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de la región latinoamericana.

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo con la Declaración

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis. ^(20, 21)

III.4 Extracción de datos

Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor y luego revisados por el equipo.

III.5 Evaluación de calidad metodológica

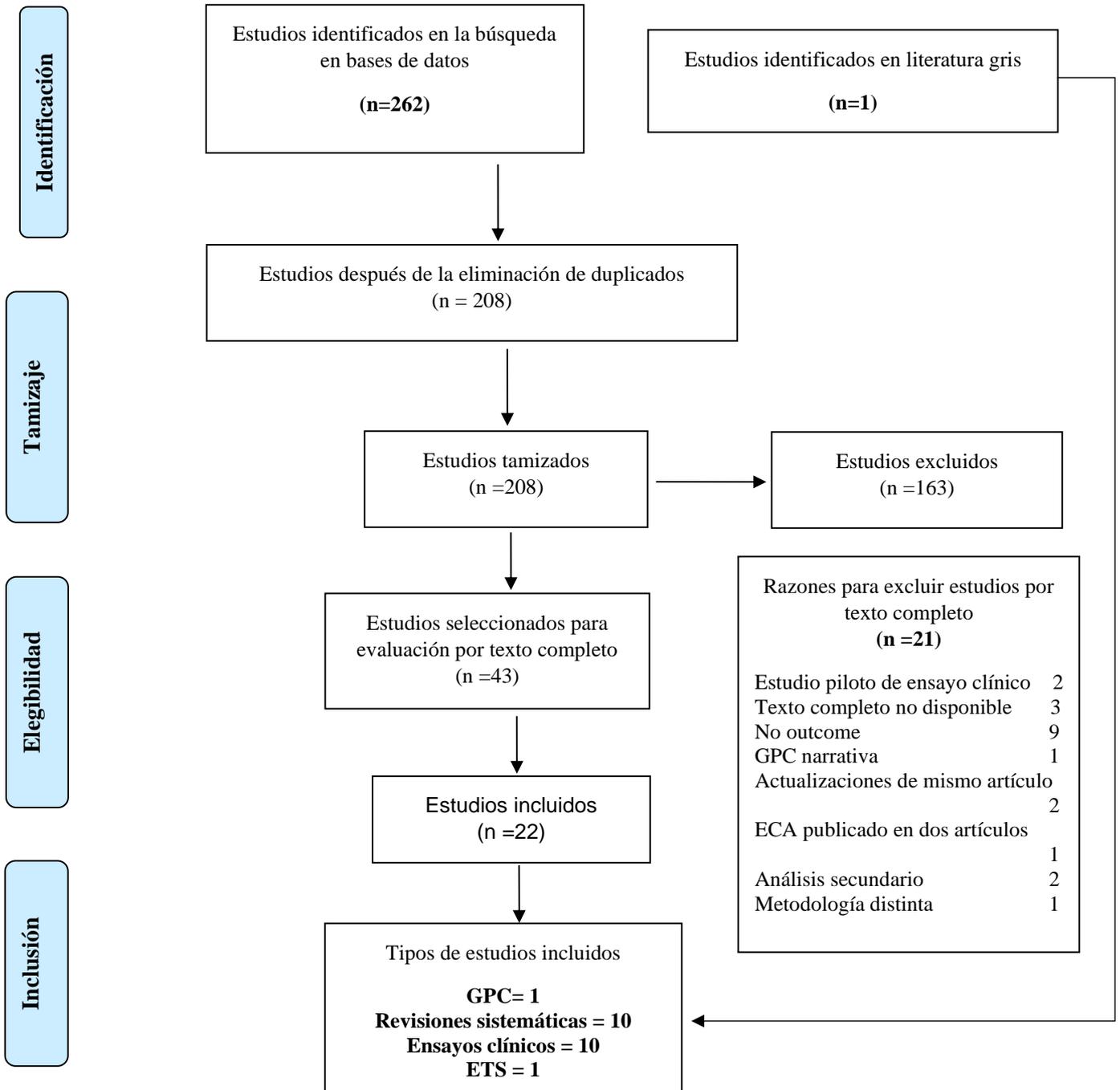
La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada por un revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews) (20). Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. Finalmente se obtienen puntajes de: a) Alta calidad, b) moderada calidad, c) baja calidad y d) críticamente baja calidad.

La revisión de la calidad metodológica de las GPC se realizará con el instrumento AGREE II⁽²²⁾ donde se priorizó el dominio de rigor metodológico.

IV. RESULTADOS

El flujograma de selección de estudios se presenta en la figura 1.

Figura 1: Flujograma PRISMA de selección de reportes.



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

IV.1 Selección de resultados

Se identificó 01 GPC, 01 evaluación de procedimiento intervencionista similar a una evaluación de tecnología sanitaria, 10 revisiones sistemáticas con metanálisis, y 10 ensayos clínicos aleatorizados. No se identificaron evaluaciones económicas.

La selección de los estudios presentados en los resultados se realizó en base a la calidad, año de publicación y contenido de cada revisión sistemática y ensayo clínico. Los ECA individuales no se presentan en los resultados principales debido a que todos ellos están incluidos en las RS más actuales. Del mismo modo, se describen principalmente tres RS actualizadas, ya que la data de las otras 7 RS seleccionadas está contenida en las más actualizadas.

IV.2 Principales resultados

IV.2.1 Estudios comparativos de eficacia

Se identificaron 10 revisiones sistemáticas que se describen a continuación de acuerdo al año de publicación.

En el año 2018, Shepherd E *et al*⁽²³⁾ en una revisión Cochrane evaluó las intervenciones neonatales para prevenir la parálisis cerebral y una de las evaluaciones fue la aplicación de la hipotermia terapéutica. Esta revisión se basó en los resultados de la revisión sistemática Cochrane del 2013 de Jacobs SE *et al*⁽²⁴⁾ al en su tercera actualización. Esta revisión incluyó 08 ECA con un total de 638 infantes con EHI moderada/severa y evidencia de asfisia intraparto (Gun 1998⁽²⁵⁾, Shankaran 2002⁽²⁶⁾, ICE 2002, Akisu 2003, Eicher 2005⁽²⁷⁾, Gluckman 2005⁽²⁸⁾, Shankaran 2005⁽¹⁰⁾, Lin 2006⁽²⁹⁾). Se incluyeron neonatos desde 35 semanas. La hipotermia terapéutica produjo una reducción estadísticamente significativa y clínicamente importante en el desenlace combinado de mortalidad o alteración del neurodesarrollo mayor a los 18 meses de edad (RR 0.76 IC95% 0.65 a 0.89), con un NNT de 7 (IC95% 4,14). También se obtuvo una reducción de la mortalidad estadísticamente significativa (RR 0.74 IC95% 0.58 a 0.94) y una disminución de las alteraciones del neurodesarrollo en los sobrevivientes (RR 0.68 IC 95% 0.51 a 0.92). El uso de enfriamiento selectivo de la cabeza versus la hipotermia sistémica leve no mostraron diferencias significativas en la mortalidad (RR 0.83 IC95% 0.59 a 1.16). Sin embargo, el uso de enfriamiento corporal total demostró una reducción de la mortalidad (RR 0.66 IC 0.47 a 0.93).

Eficacia y seguridad de la hipotermia de alta tecnología en recién nacidos de 35 semanas a más con encefalopatía hipóxico-isquémica
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 15-2019

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

En el año 2015, Rossouw G *et al*⁽³⁰⁾ realizaron una RS para determinar el efecto terapéutico de la hipotermia con métodos de baja tecnología en entornos con instalaciones de cuidados intensivos, en recién nacidos a término o cerca del término con encefalopatía hipóxico-isquémica sobre la mortalidad, la morbilidad neurológica al alta y morbilidad neurológica a los 6-24 meses. Se incluyeron tres ECA con un total de 467 infantes randomizados y 460 analizados (Jacobs 2011⁽¹²⁾, Bharadwaj 2012⁽³¹⁾, Joy 2013⁽³²⁾). Dos de los estudios fueron realizados en países de ingresos medios. Los tres estudios usaron como método de enfriamiento corporal total, bolsas de geles refrigerados (4° C). El riesgo de muerte antes del alta hospitalaria en neonatos con EHI se redujo significativamente en infantes tratados con hipotermia con métodos de baja tecnología al compararlo con el cuidado estándar (RR 0.60 IC95% 0.39, 0.92), NNT 13. Se reportó una reducción similar en la mortalidad a los 6 a 24 meses (RR 0.63 IC95% 0.43 a 0.93). Se evidenció una reducción en la morbilidad neurológica al alta respecto al cuidado estándar (RR 0.46 IC95% 0.33 a 0.63). La sobrevivencia sin morbilidad a los 6 a 24 meses fue reportado por dos estudios donde se evidenció un incremento en los sobrevivientes con funciones neurológicas normales al compararlo con el cuidado estándar (RR 1.31 IC95% 1.09 a 1.58 ; RR 1.75 IC95% 1.13 a 2.7).

En el año 2013, Galvao T *et al*⁽³³⁾, realizaron una RS para evaluar el efecto de la hipotermia en la mortalidad de neonatos con EHI en diferentes entornos de recursos económicos. Se incluyeron 16 ECA (Battin 2001⁽³⁴⁾, Shankaran 2002⁽²⁶⁾, ICE 2002, Akisu 2003, Eicher 2005⁽²⁷⁾, Gluckman 2005⁽²⁸⁾, Shankaran 2005⁽¹⁰⁾, Lin 2006⁽²⁹⁾, Bhat 2006, Robertson 2008, Azzopardi 2009⁽⁸⁾, Zhou 2010⁽³⁵⁾, Simbruner 2010⁽¹¹⁾, Jacobs 2011⁽¹²⁾, Bharadwaj 2012⁽³¹⁾, Thayyil 2011, Joy 2012). Los estudios realizados en países con ingresos altos usaron hipotermia de alta tecnología (manta, colchón o gorro de enfriamiento) y en los países con bajos recursos se evidenció el uso de hipotermia de baja tecnología con el uso de geles. Se halló que la hipotermia reduce significativamente el riesgo de muerte en neonatos con EHI cuando se compara con la normotermia (RR 0.77 IC95% 0.65 a 0.92). Cuando el análisis se estratifica por método de enfriamiento, sólo los estudios que usan enfriamiento corporal muestran eficacia. Cuando se evaluó los desenlaces por país de ingreso, se encontró una reducción estadística en la mortalidad debido a hipotermia en países con medios y altos recursos (RR 0.81 IC95% 0.67 a 0.97) y el análisis en países de bajos recursos no fue posible realizarlo debido al pequeño tamaño de muestra. A pesar de ello no se puede determinar que la aplicación de hipotermia con baja tecnología no sea eficiente en la disminución de la mortalidad y/o alteraciones del neurodesarrollo.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Las revisiones sistemáticas siguientes se describen brevemente debido a que los estudios incluidos en ellas fueron incluidos en RS descritas previamente y las conclusiones son las mismas. Wu L en el 2012⁽³⁶⁾ realizó una RS para evaluar el eficacia de la hipotermia en HIE en neonatos a los 18 meses de edad o más. Encontró que la hipotermia reduce la mortalidad o las alteraciones del neurodesarrollo de manera significativa (RR 0.74 IC95% 0.67 a 0.82). Los ensayos clínicos incluidos se realizaron básicamente con hipotermia de alta tecnología. Tagin en el 2012⁽³⁷⁾ realizó una RS para establecer la evidencia sobre la hipotermia terapéutica en neonatos con EHI. Incluyó 7 ECA con 1214 neonatos y evidenció que la hipotermia terapéutica reduce el riesgo de muerte o una alteración mayor del neurodesarrollo (RR 0.76 IC95% 0.69 a 0.84) e incrementa la probabilidad de sobrevida con una función neurológica normal a los 18 meses (RR 1.63 IC95% 1.36 a 1.95). No hubo diferencias entre el enfriamiento corporal total y el enfriamiento selectivo de la cabeza. Sólo un estudio incluyó hipotermia de baja tecnología y no se realizó una diferenciación al momento del análisis de datos. Sha P en el 2010⁽³⁸⁾ realizó una RS de 13 ensayos clínicos donde evidenció que la hipotermia terapéutica estuvo asociada a una reducción del riesgo tanto de mortalidad o alteración del neurodesarrollo moderado a severo en niños con EHI (RR 0.74 IC95% 0.65 a 0.83). Además, una reducción significativa en el riesgo individual de muerte, alteración del neurodesarrollo, parálisis cerebral, retraso cognitivo y psicomotor. Los pacientes del grupo de hipotermia tuvieron mayor incidencia de arritmias y trombocitopenia, sin embargo, esto no tuvo importancia clínica. Los ECA incluidos usaron hipotermia de alta tecnología tanto sistémica como selectiva de la cabeza. Edwards en el 2010⁽³⁹⁾, realizó una RS con 10 ensayos clínicos que incluyeron 1320 infantes donde determinó que la hipotermia terapéutica reduce significativamente la mortalidad y la discapacidad severa a los 18 meses en infantes con EHI (RR 0.81 IC95% 0.71 a 0.93) con NNT de 9. Los estudios incluidos en esta RS usaron hipotermia de alta tecnología. Shah en el 2007⁽⁴⁰⁾ realizó una RS con 8 ECA que incluyeron a 650 infantes y determinó que la hipotermia terapéutica redujo la mortalidad y la discapacidad en el neurodesarrollo comparado con el cuidado estándar (RR 0.76 IC95% 0.65 a 0.88). Los ECA de esta RS utilizaron tanto hipotermia sistémica como selectiva de la cabeza, así como, de alta y baja tecnología. No se realiza un análisis comparativo entre ellos. Finalmente, Schulzke en el 2007⁽⁴¹⁾ realizó una RS con 5 ECA que incluyeron a 552 neonatos. Se determinó que la hipotermia terapéutica disminuye significativamente la mortalidad y la discapacidad neurológica (RR 0.78 IC95% 0.66 a 0.92). Los efectos adversos incluyeron bradicardia y trombocitopenia que no tuvieron consecuencias deletéreas. Los estudios individuales usaron

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

hipotermia selectiva de la cabeza y otros, sistémica total. Todos ellos con hipotermia de alta tecnología.

Se identificaron 10 ECA que están incluidos y cuya población de estudio forma parte de las RS descritas previamente.

IV.2.2 Guías de práctica clínica

En el año 2008, la Revista Neonatal Network publicó una GPC basada en evidencia⁽⁴²⁾, pero con una metodología no del todo clara, tratando de sistematizar la evidencia para 8 preguntas PICO planteadas. Recomendó el uso de hipotermia corporal total, a pesar de no encontrar evidencia que difiera con la hipotermia selectiva de la cabeza. Esto debido a que la primera permite el acceso con mayor comodidad para la instalación del EEG y el transporte. En ambos métodos de aplicación de hipotermia se usa alta tecnología. No se menciona en esta GPC la hipotermia de baja tecnología.

IV.2.3 Evaluación de tecnologías sanitaria

En el año 2010, la National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) publicó la evaluación de un procedimiento intervencionista como es la aplicación de hipotermia terapéutica para la injuria cerebral por hipoxia perinatal⁽⁴³⁾. La evaluación se basó en una RS y 8 ECA con un total de 638 infantes. Se halló un bajo riesgo de muerte en aquellos infantes sometidos a hipotermia comparado con el cuidado estándar (RR 0.74 IC95% 0.58 a 0.94) y mejoría en la discapacidad del neurodesarrollo entre los sobrevivientes a los 18 meses (RR 0.68 IC95% 0.51 a 0.92). No se halló diferencia entre los grupos que usaron hipotermia selectiva de la cabeza y aquellos con hipotermia corporal total. Todos los estudios usaron hipotermia de alta tecnología.

IV.2.4 Evaluaciones económicas de la región y costos.

No se encontraron evaluaciones económicas de la tecnología de la región.

IV.3 Control de calidad: valoración del riesgo de sesgo

Eficacia y seguridad de la hipotermia de alta tecnología en recién nacidos de 35 semanas a más con encefalopatía hipóxico-isquémica
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 15-2019

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

La GPC seleccionada tuvo un valoración global de 3 debido a las falencias en el rigor metodológico (**Anexo 2**). Se evaluó la calidad de las tres RS presentadas a detalle en los resultados debido a que incluyen la totalidad de los resultados de las 7 RS adicionales. La revisión sistemática de Jacobs 2013 en el Instrumento AMSTAR 2 calificó como una calidad moderada a alta. La revisión sistemática de Rossouw 2015 y Galvao 2013, de la misma manera obtuvieron una calidad alta. (**Anexo 3**)

V. CONCLUSIONES

- La evidencia comparativa de la hipotermia terapéutica de alta tecnología versus el cuidado neonatal estándar en infantes con EHI es categórica en el beneficio de la reducción de la mortalidad al alta y a los 18 meses, así como en la reducción de la discapacidad en el neurodesarrollo. Del mismo modo, la hipotermia de baja tecnología versus el cuidado estándar demostró beneficio en los principales desenlaces neonatales. No existe evidencia que compare las técnicas de alta y baja tecnología, pero en base a la literatura revisada ambas técnicas son superiores al cuidado estándar para lograr mejor sobrevida y menor discapacidad en el neurodesarrollo en infantes con EHI.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

RN elaboró la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, RN seleccionó los estudios, además desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento, cuyos procedimientos y resultados fueron presentados y consensados con el equipo de UNAGESP. KH supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. EG y PC revisaron la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

IX. REFERENCIAS

1. Schendel D. Executive summary: neonatal encephalopathy and neurologic outcome, Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on neonatal encephalopathy. *Obstetrics and Gynecology*. 2014;123(4):896-901. DOI:
2. Dammann O, Ferriero D, Gressens P. Neonatal encephalopathy or hypoxic-ischemic encephalopathy? Appropriate terminology matters. *Pediatr Res*. 2011;70(1):1-2. DOI: 10.1203/01.pdr.0000403893.61640.b6
3. Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):587-595. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.06.094
4. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010;86(6):329-338. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010
5. J. A. Vigilancia epidemiológica de la Mortalidad fetal y neonatal nacional en el Perú año 2016 (SE 1-29). 2016. p. 678 –683.
6. Yager JY, Armstrong EA, Black AM. Treatment of the term newborn with brain injury: simplicity as the mother of invention. *Pediatr Neurol*. 2009;40(3):237-243. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.12.002
7. Higgins RD, Raju T, Edwards AD, Azzopardi DV, Bose CL, Clark RH, et al. Hypothermia and other treatment options for neonatal encephalopathy: an executive summary of the Eunice Kennedy Shriver NICHD workshop. *J Pediatr*. 2011;159(5):851-858.e851. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.08.004
8. Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(4):F260-264. DOI: 10.1136/adc.2008.146977
9. Papile LA, Baley JE, Benitz W, Cummings J, Carlo WA, Eichenwald E, et al. Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2014;133(6):1146-1150. DOI: 10.1542/peds.2014-0899
10. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005;353(15):1574-1584. DOI: 10.1056/NEJMcps050929
11. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*. 2010;126(4):e771-778. DOI: 10.1542/peds.2009-2441
12. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(8):692-700. DOI: 10.1001/archpediatrics.2011.43
13. Robertson NJ, Kendall GS, Thayyil S. Techniques for therapeutic hypothermia during transport and in hospital for perinatal asphyxial encephalopathy. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2010;15(5):276-286. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2010.03.006>

Eficacia y seguridad de la hipotermia de alta tecnología en recién nacidos de 35 semanas a más con encefalopatía hipóxico-isquémica
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2019

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

14. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(14):1349-1358. DOI:
15. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *The Lancet*. 2005;365(9460):663-670. DOI:
16. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatric neurology*. 2005;32(1):11-17. DOI:
17. Perinatal INM. Terapia de Hipotermia logra prevenir daño cerebral en recién nacidos 2017 [cited 2017]. <https://www.inmp.gob.pe/noticia/terapia-de-hipotermia-logra-prevenir-dano-cerebral-en-recien-nacidos>].
18. DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Médicos 2019 [cited 2019 22/09/2019]. http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Dis_Med.asp?rs=DB3761E].
19. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). United Kingdom: The University of York; 2002. Available from: <https://www.york.ac.uk/media/crd/em62.pdf>.
20. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100
21. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097
22. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(1):18-23. DOI: 10.1136/qhc.12.1.18
23. Shepherd E, Salam RA, Middleton P, Han S, Makrides M, McIntyre S, et al. Neonatal interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(6). DOI: 10.1002/14651858.CD012409.pub2
24. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(1). DOI: 10.1002/14651858.CD003311.pub3
25. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics*. 1998;102(4 Pt 1):885-892. DOI: 10.1542/peds.102.4.885
26. Shankaran S, Laptook A, Wright LL, Ehrenkranz RA, Donovan EF, Fanaroff AA, et al. Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):377-385. DOI: 10.1542/peds.110.2.377
27. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol*. 2005;32(1):18-24. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.06.015

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

28. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9460):663-670. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)17946-x
29. Lin ZL, Yu HM, Lin J, Chen SQ, Liang ZQ, Zhang ZY. Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2006;26(3):180-184. DOI: 10.1038/sj.jp.7211412
30. Rossouw G, Irlam J, Horn AR. Therapeutic hypothermia for hypoxic ischaemic encephalopathy using low-technology methods: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104(12):1217-1228. DOI: 10.1111/apa.12830
31. Bharadwaj SK, Bhat BV. Therapeutic hypothermia using gel packs for term neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy in resource-limited settings: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2012;58(5):382-388. DOI: 10.1093/tropej/fms005
32. Joy R, Pournami F, Bethou A, Bhat VB, Bobby Z. Effect of therapeutic hypothermia on oxidative stress and outcome in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2013;59(1):17-22. DOI: 10.1093/tropej/fms036
33. Galvao TF, Silva MT, Marques MC, de Oliveira ND, Pereira MG. Hypothermia for perinatal brain hypoxia-ischemia in different resource settings: a systematic review. *J Trop Pediatr*. 2013;59(6):453-459. DOI: 10.1093/tropej/fmt047
34. Battin MR, Dezoete JA, Gunn TR, Gluckman PD, Gunn AJ. Neurodevelopmental outcome of infants treated with head cooling and mild hypothermia after perinatal asphyxia. *Pediatrics*. 2001;107(3):480-484. DOI: 10.1542/peds.107.3.480
35. Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, Liu XZ, Shan RB, Zhuang DY, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr*. 2010;157(3):367-372, 372 e361-363. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.03.030
36. Wu L, Yi B, Hu Y, Ji C, Zhang T, Wang Y. The efficacy of hypothermia in hypoxic-ischemic encephalopathy at 18 mo or more. *Indian J Pediatr*. 2012;79(10):1342-1346. DOI: 10.1007/s12098-011-0673-9
37. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(6):558-566. DOI: 10.1001/archpediatrics.2011.1772
38. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(5):238-246. DOI: 10.1016/j.siny.2010.02.003
39. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ*. 2010;340:c363. DOI: 10.1136/bmj.c363
40. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(10):951-958. DOI: 10.1001/archpedi.161.10.951
41. Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy - are we there yet? *BMC Pediatr*. 2007;7:30. DOI: 10.1186/1471-2431-7-30

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

42. Mathur AM, Smith JR, Donze A. Hypothermia and hypoxic-ischemic encephalopathy: guideline development using the best evidence. *Neonatal Netw.* 2008;27(4):271-286. DOI: 10.1891/0730-0832.27.4.271
43. NICE. Therapeutic hypothermia with intracorporeal temperature monitoring for hypoxic perinatal brain injury. NICE Guidance; 2010.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

X. ANEXOS

ANEXO 01

DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en bases de datos bibliográficas.

Fuente	Estrategia de búsqueda	Resultado
Pubmed	((((("Asphyxia"[Majr]) OR "Asphyxia Neonatorum"[Majr]) OR "Perinatal Asphyxia"[Title/Abstract]) OR hypoxic ischemic encephalopathy[Title/Abstract]) OR "hypoxic ischemic encephalopathy"[Title/Abstract]) OR "Hypoxia-Ischemia, Brain"[Majr])) AND "Hypothermia, Induced"[Majr] Filters: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Guideline; Meta-Analysis; Observational Study; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; Comparative Study; Multicenter Study; Humans; Newborn: birth-1 month	200
LILACS	"hypoxic ischemic encephalopathy" OR "Hypoxia-Ischemia, Brain" OR "Perinatal Asphyxia" OR "asphyxia*" OR "hypoxic" [Palabras] and Hypothermia [Palabras]	24
Cochrane	(MeSH descriptor: [Hypothermia, Induced] explode all trees) AND (MeSH descriptor: [Asphyxia Neonatorum] explode all trees)	38

ANEXO 2

EVALUACIÓN DE GPC CON LA HERRAMIENTA AGREE II

Tabla 2. Herramienta AGREE II para la valoración de calidad de GPC.

Hypothermia and hypoxic-ischemic encephalopathy: guideline development using the best evidence	
<i>Alcance y objetivos</i>	
1. El (los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s)	5
2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s)	6
3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.	4
<i>Participación de los grupos de interés</i>	
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	3
5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).	0
6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	0
<i>Rigor Metodológico</i>	
7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	3
8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	3
9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	4
10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	4

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	3
12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	4
13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	0
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	0
Claridad en la Presentación	
15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	5
16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	4
17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	5
Aplicabilidad	
18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	3
19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre como las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	3
20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	3
21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	0

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

<i>Precedencia Editorial</i>	
22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	3
23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	0
<i>Recomendaciones</i>	NO
<i>Evaluación global</i>	3

From: Terrace L. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. Qual Saf Health Care. 2003;12:18-23.



ANEXO 03

EVALUACIÓN DE REVISIONES SISTEMÁTICAS CON LA HERRAMIENTA AMSTAR 2

Tabla 3. Herramienta AMSTAR 2 para la valoración de calidad de revisiones sistemáticas.

	(Jacobs S E, 2013)	(Rossouw, 2015)	(Galvao, 2013)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	1	1	1
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	1	1	1
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	1	1	1
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	1	1	1
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	1	1	1
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	1	1	1
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	1	1	1
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	1	1	1
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	0	1	1
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	1	0	0



11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	111213112312 32	1	1
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	1	1	1
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	1	1	1
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	1	1	1
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	0	0	1
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	0	1	0
Observaciones			
Puntaje global	13	14	14