Salud

# Guía de Práctica Clínica del recién nacido con asfixia perinatal

**Guía completa**

Guía No. 07

2026

**Actualización**

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IETS
Evidencia que promueve confianza

® Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

Guía de Práctica Clínica del recién nacido con asfixia perinatal. Guía completa.

Actualización 2026

Guía No. 7

ISBN:
Bogotá Colombia
Segunda edición

NOTA LEGAL: Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de la cláusula décima tercera del contrato interadministrativo no. 1490 de 2025– Todos los documentos y productos que EL CONTRATISTA desarrolle en ejecución del contrato, incluidos los derechos patrimoniales de autor, serán de propiedad exclusiva del MINISTERIO.

El trabajo técnico del proceso para el desarrollo de esta GPC fue realizado de manera independiente por el grupo desarrollador de la guía. El Ente Gestor, Ministerio de Salud y Protección Social, realizó un seguimiento al proceso desde el punto de vista contractual, sin embargo, no tuvo ninguna injerencia en el contenido de esta.

Este documento debe citarse:

Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Guía de práctica clínica del recién nacido con asfixia perinatal. Guía 7. Guía completa. Bogotá D.C. Colombia; 2026.
Disponible en: https://www.sispro.gov.co/observatorios/oncalidadsalud/Paginas/Linea-Tematicas.aspx

**GUILLERMO ALFONSO JARAMILLO MARTÍNEZ**
Ministro de Salud y Protección Social

**JAIME HERNÁN URREGO RODRÍGUEZ**
Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios

**LUIS ALBERTO MARTÍNEZ SALDARRIAGA**
Viceministro de Protección Social

**RODOLFO ENRIQUE SALAS FIGUEROA**
Secretario General

**TATIANA LEMUS PÉREZ**
Directora de Promoción y Prevención

**CLARA MERCEDES SUÁREZ RODRÍGUEZ**
Directora de Epidemiologia y Demografía

**CLAUDIA MARCELA VARGAS PELAEZ**
Directora Medicamentos y Tecnologías en Salud

**CESAR LEONARDO PICON ARCINIEGAS**
Director de Desarrollo del Talento Humano en Salud

**DAVID SCOTT JERVIS JALABE**
Director de Prestación de Servicios y Atención Primaria

**JOHN EDISÓN BETANCUR ROMERO**
Director Regulación de beneficios, Costos y tarifas del aseguramiento en salud

**DANIEL FELIPE SOTO MEJÍA**
Director de Regulación de la Operación del Aseguramiento en Salud, Riesgos Laborales y Pensiones

**OTONIEL CABRERA ROMERO**
Director de Financiamiento Sectorial

**ANA MILENA MONTES CRUZ**
Jefe Oficina de Calidad (e)

**ADRIANA MARÍA ROBAYO GARCÍA**
Directora Ejecutiva

**LUZ MERY BARRAGÁN GONZÁLEZ**
Subdirectora General y de Operaciones

**KELLY PATRICIA ESTRADA OROZCO**
Gerente Técnica

**JEFFERSON ANTONIO BUENDIA**
Jefe de síntesis de evidencia y gestión de tecnología

**LORENA MESA MELGAREJO**
Jefe de Métodos Cualitativos e Investigación Social

**ANI JULIETH CORTES MUÑOZ**
Líder del proyecto

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011 y adscrita al Ministerio de Salud y Protección Social de conformidad con el artículo 160 de la Ley 2294 de 2023 "por medio de la cual se expide el Plan Nacional de Desarrollo 2022-2026". Su misión es contribuir al desarrollo de mejores prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, producidas con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MINCIENCIAS, antes Colciencias), el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), el Instituto Nacional de Salud (INS), la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME) y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (ACSC).

## Grupo desarrollador de la guía (GDG)

### Expertos clínicos

Serrano-Tabares, Carolina. Médica. Especialista en pediatría, especialista en neurología pediátrica. Asociación Colombiana de Neonatología. Líder del componente clínico.

Arreaza-Graterol, Mortimer. Médico. Especialista en Ginecología y Obstetricia, especialista en medicina materno fetal. Asociación Bogotana de Perinatología y Medicina Materno Fetal.

Bertolotto-Cepeda, Ana María. Médica. Especialista en pediatría, especialista en neonatología. Pontificia Universidad Javeriana.

Benítez-Ramírez, Diana Carol. MD. Médica. Especialista en pediatría, especialista en neurología pediátrica.

Coca-Cifuentes, Isabel Cristina. Médica. Especialista en pediatría, especialista en neonatología.

Espinosa-García, Eugenia. Médica. Especialista en pediatría, especialista en neurología pediátrica.

Restrepo-Gualteros, Sonia María. Médica. Especialista en pediatría, especialista en neumología pediátrica. Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP).

Uribe-Murillo, Andrés Felipe. Médico. Especialista en pediatría, especialista en neonatología. Asociación Colombiana de Neonatología.

**Expertos metodólogos**

Cortes-Muñoz, Ani Julieth. Bacterióloga y laboratorista clínica. Magíster en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Líder metodológica

Barón-Velasco, Eliana Margarita. Odontóloga, Especialista en Gerencia en Salud. Esp. Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Bermúdez-Acosta, Irma Susana. Bacterióloga. Especialista en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Giraldo-Castrillón Yessica María. Médico. MSc Epidemiología clínica. PhD. Epidemiología y Bioestadística. Instituto de

Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

González-Caicedo, Paula Andrea. Fisioterapeuta. Msc Epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

López-Orozco, Diana Marcela. Odontóloga, Especialista en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Madera-Anaya, Meisser. Odontólogo, Especialista en Evaluación Económica en Salud. Magíster en Epidemiología, en Salud Pública Bucal, en Bioquímica. PhD en Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Mesa-Melgarejo, Lorena. Enfermera. Magíster en salud pública. Magíster en economía de la salud. PhD en salud pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Mesa-Oliveros Anderson, Medico, Especialista en Anestesiología y Reanimación, Especialista en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Morón-Duarte, Lina Sofía. Enfermera. Especialista en Gerencia en Salud, especialista en Epidemiología. MSc Salud Pública. PhD Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Muñoz-Medina, Sofia Elizabeth. Médico. Especialista en Bioética, MSc Epidemiología Clínica. Instituto de

Pérez-Carreño, Juan Guillermo. Médico. MSc Bioética. MSc en Epidemiología. Instituto de

Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)

Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Rojas-Gómez, Ana María. Odontóloga. MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Trejo-Bastidas, Nury Ximena. Médico. MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Villate-Soto, Steffany Lorena. Enfermera. MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Villegas-Arbeláez, Esteban. MD. MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

### Delegados de pacientes y cuidadores

Lozano-Beltrán, Jenny Amparo. Enfermera. Magíster en estudios de género. Organización Colegial de Enfermería.

Vargas- Vásquez, Aldo Nathalya. Enfermera. Profesor auxiliar, Universidad nacional de Colombia sede Bogotá. organización colegial de enfermería

## Fuerza ampliada

Lara-Sánchez, Andrea Johanna. Politóloga. Esp. en Estado, políticas públicas y desarrollo. Magíster en gestión pública.

## Revisores Ministerio de Salud y Protección Social

Angarita-Galvez, Iván Javier. Oficina de Calidad. Ministerio de Salud y Protección Social

Camacho-Calderón, Angie Lorena. Grupo Curso de Vida. Ministerio de Salud y Protección Social.

Castro-Hernández, Mónica Genith. Coordinadora Grupo Curso de Vida. Ministerio de Salud y Protección Social.

Cruz Molina -John Edward. Oficina de Calidad. Ministerio de Salud y Protección Social

Munarth- Rubio, Natalia. Grupo Curso de Vida. Ministerio de Salud y Protección Social.

Lince-Rivera, Catalina. Grupo Curso de Vida. Ministerio de Salud y Protección Social.

## Revisores pares

Colmenares, Alejandro. Médico. Pediatra, Neonatólogo y Magíster en Epidemiología Clínica. Neonatólogo del Hospital Militar Central. Profesor Asociado de pregrado y postgrado de la Universidad Militar Nueva Granada. Investigador del Grupo Respira, Bogotá, Colombia.

Cera, Cabarcas. Dairo. Médico, Pediatra, Neonatólogo Universidad del Rosario Jefe del Servicio Neonatal Colsubsidio Clínica La Castellana. Neonatólogo de Fundación CardioInfantil – Instituto de Cardiología

## Conflictos de interés

Los autores de esta guía declaran que no existe ningún tipo de conflicto financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte las recomendaciones incluidas en el presente documento técnico-científico.

## Citación

Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Guía de Práctica Clínica del recién nacido con asfixia perinatal. Segunda edición. Versión completa. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS); 2026.

## Derechos de autor

Los derechos patrimoniales de este documento, sin perjuicio de las citas y referencias bibliográficas referenciadas, son propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social y los derechos morales de autor son propiedad de los colaboradores del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Por tanto, está prohibida su copia, reproducción, fijación, transmisión, circulación o similares. En consecuencia, cualquier modificación, transmisión, divulgación, publicación, copia parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito y sin que medie el consentimiento expreso y por escrito, constituirá violación a la normativa nacional, convenios y tratados internacionales ratificados por el Estado colombiano aplicables a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar.

## Confidencialidad

El presente documento contiene información confidencial que sólo podrá ser utilizada con el propósito de realizar una debida ejecución de lo propuesto en este documento, quedando prohibido a quien la recibe compartirla con terceros. Cualquier trasgresión a la presente obligación de confidencialidad dará lugar a las acciones judiciales y la indemnización por perjuicios a que haya lugar.

## Fuente de financiación

El presente documento fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social mediante el contrato 1490 de 2025, el cual fue suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social y el IETS.

## Correspondencia

Ministerio de Salud y Protección Social
Bogotá, D.C., Colombia
Carrera 13 No. 32-76
Teléfono Conmutador: 601 330 5000
Línea gratuita fuera de Bogotá: 018000960020
http://www.minsalud.gov.co
correo@minsalud.gov.co
© Ministerio de Salud y Protección Social, 2025.

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Bogotá, D.C., Colombia
Cra. 45 No. 108A-50 Oficina 401
Teléfono: (+57) 318 335 5525
http://www.iets.org.co
contacto@iets.org.co
© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2025.

# Tabla de contenido

Tabla de contenido ..... 13
Lista de tablas ..... 16
Siglas y abreviaturas ..... 17
1. Introducción ..... 21
1.1 Antecedentes ..... 21
1.2 Resumen del alcance ..... 24
1.3 Justificación ..... 25
1.4 Listado de recomendaciones ..... 27
1.5 Referencias ..... 47
2. Objetivos y alcance de la guía de práctica clínica ..... 49
2.1 Alcance ..... 49
2.2 Objetivo General ..... 51
2.3 Grupo de pacientes considerados ..... 52
2.4 Grupo de pacientes no considerados ..... 52
2.5 Ámbito de aplicación de la guía ..... 52
2.6 Aspectos clínicos centrales ..... 54
2.7 Usuarios ..... 55
2.8 Población objetivo ..... 55
2.9 Actualización futura ..... 55
2.10 Referencias ..... 57
3. Metodología de la actualización ..... 58
3.1 Conformación grupo desarrollador de la Guía ..... 59
3.2 Priorización de preguntas para actualización ..... 63
3.3 Definición y gradación de desenlaces ..... 74
3.4 Búsqueda y selección de guías de práctica clínica ..... 75
3.5 Revisiones sistemáticas de la literatura ..... 78
3.6 Formulación de las recomendaciones ..... 78

3.7 Incorporación de la perspectiva de los pacientes..... 86
3.8 Evaluación por pares externos..... 87
3.9 Participación de los implicados..... 87
3.10 Procesos de Socialización..... 88
3.11 Referencias..... 89
4. Dimensión 1: Sospecha y diagnóstico de la asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica..... 93
4.1 Pregunta clínica 1..... 93
4.2 Pregunta clínica 2..... 209
5. Dimensión 2: Enfoque inicial del recién nacido con Asfixia Perinatal.. 245
5.1 Pregunta clínica 3..... 245
5.2 Pregunta clínica 4..... 362
6. Dimensión 3: Manejo específico del recién nacido a término con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) secundaria a asfixia perinatal (AP). 395
6.1 Pregunta clínica 5..... 395
6.2 Pregunta clínica 6..... 421
6.3 Pregunta clínica 7..... 451
6.4 Pregunta clínica 8..... 481
6.5 Pregunta clínica 9..... 515
6.6 Pregunta clínica 10..... 545
6.7 Pregunta clínica 11..... 566
6.8 Pregunta clínica 12..... 603
7. Dimensión 4: Seguimiento y rehabilitación ambulatoria..... 663
7.1 Pregunta clínica 13..... 663
7.2 Pregunta clínica 14..... 704
7.3 Pregunta clínica 15..... 732
8. Herramientas para la implementación..... 771
8.1 Introducción..... 771
8.2 Objetivos..... 772

8.3 Alcance ..... 773
8.4 Metodología ..... 773
8.5 Facilitadores y barreras para la implementación de las recomendaciones de la GPC ..... 777
8.6 Síntesis de barreras y facilitadores clave ..... 784
8.7 Estrategias de implementación ..... 796
8.8 Seguimiento a la implementación: indicadores ..... 803
8.9 Referencias ..... 813

# Lista de tablas

Tabla 3-1 Preguntas candidatas a priorizar para la actualización de la GPC ... 64
Tabla 3-2 Preguntas incluidas para la actualización de la GPC ..... 70
Tabla 3-3 Escala para la valoración de la importancia de los desenlaces según el sistema GRADE ..... 74
Tabla 3-4 Marcos Evidence to Decision (EtD) ..... 80
Tabla 3-5 Fuerza de las recomendaciones ..... 83
Tabla 3-6 Implicaciones de la fuerza de la recomendación ..... 84
Tabla 3-7 Situaciones en las que se pueden plantear recomendaciones fuertes a pesar de la baja calidad de la evidencia ..... 85
Tabla 4-1. Modelamiento de razones de verosimilitud y probabilidades post-test para el diagnóstico de asfixia perinatal ..... 180
Tabla 4-2 Escalas para el diagnóstico y clasificación de la encefalopatía hipóxico-isquémica ..... 237
Tabla 5-1 Resumen de pruebas y condiciones según cada sistema ..... 340
Tabla 6-1. Desempeño de la neuromonitorización para la detección de secuelas neurológicas ..... 496
Tabla 6-2 Características clínicas y criterios de ventilación mecánica ..... 527
Tabla 6-3. Balance riesgo beneficio de intervenciones evaluadas ..... 650
Tabla 7-1. Desempeño de la neuromonitorización para la detección de secuelas neurológicas ..... 677
Tabla 8-1 Escala para priorización de recomendaciones ..... 776
Tabla 8-2 Recomendaciones priorizadas ..... 782
Tabla 8-3 Listado de barreras y facilitadores identificados por literatura y discusión en paneles ..... 784
Tabla 8-4 Barreras y facilitadores de las recomendaciones priorizadas GPC Asfixia ..... 787
Tabla 8-5 Estrategias de implementación ..... 797

## Siglas y abreviaturas

| | |
|---|---|
| AAP | Asociación Americana de Pediatría |
| ACOG | Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos |
| AP | Asfixia perinatal |
| ASCON | Asociación Colombiana de Neonatología |
| AUC | Área bajo la curva |
| BSID | Bayley Scales of Infant and Toddler Development |
| CCI | Coeficiente de confiabilidad interobservador |
| CR2 | Índice de compresión |
| CTG | Cardiotocografía |
| CUPS | Clasificación Única de Procedimientos en Salud |
| Darbe | Darbepoetina |
| DASSII | Developmental Assessment Scales for Indian Infants |
| DE | Desviación estándar |
| DeCS | Descriptores en Ciencias de la Salud |
| DB | Déficit de base |
| DM | Diferencia de medias |
| DR | Dificultad respiratoria |
| ECA | Ensayo clínico aleatorizado |
| EEG | Electroencefalograma |
| EEGa | Electroencefalograma ampliado |
| EHI | Encefalopatía hipóxico-isquémica |
| EPO | Eritropoyetina |
| EtD | Evidence to Decision |
| FCF | Frecuencia cardíaca fetal |
| FL | Fluidoterapia liberal |
| FR | Fluidoterapia restrictiva |

| | |
|---|---|
| GMDS | Griffiths Mental Development Scales |
| GMA | Evaluación de Movimiento General de Prechtl |
| GPC | Guía de práctica clínica |
| h | Hora |
| HEAL | High-dose Erythropoietin in Asphyxia and Encephalopathy |
| HIE score | Hypoxic ischaemic encephalopathy score |
| HINE | Examen Neurológico Infantil Hammersmith |
| HT | Hipotermia terapéutica |
| IC | Intervalo de confianza |
| IM | Intramuscular |
| INFANIB | Batería Internacional de Neurología Infantil |
| INVIMA | Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos |
| IV | Intravenoso |
| JBI | Joanna Briggs Institute |
| kg | Kilogramo |
| lpm | Latidos por minuto |
| LR | Razón de verosimilitud |
| MDI | Mental Developmental Index |
| MgSO4 | Sulfato de magnesio |
| MeSH | Medical Subject Headings |
| Minsalud | Ministerio de Salud y Protección social |
| mg | Miligramos |
| mg/dL | Miligramos/decilitro |
| mmol/L | Milimoles por litro |
| NDI | Índice de discapacidad neurológica |
| NE-RS | Neonatal Encephalopathy–Rating Scale |
| NOS | Escala Newcastle-Ottawa |
| NRBC | Eritrocitos nucleados |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |

| | |
|---|---|
| OR | Odds ratio |
| PBF | Perfil Biofísico Fetal |
| PDI | Psychomotor Developmental Index |
| pH | Potencial de Hidrógeno |
| PIBM | Países de ingresos bajos a medios |
| RCIU | Restricción del crecimiento intrauterino |
| RIC | Rango intercuartílico |
| RM | Resonancia Magnética |
| RN | Recién nacido |
| RR | Riesgo relativo |
| RSL | Revisión sistemática de la literatura |
| SC | Subcutáneo |
| SIBEN | Sistema de Información y Evaluación Biomédica Neonatal - Neurological Score |
| T° | Temperatura |
| TPM | Topiramato |
| UI | Unidades internacionales |
| UCIN | Unidad de cuidado intensivo neonatal |
| UNIRS | Uso No Incluido en Registro Sanitario |
| NICHD | Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver |
| PCO2 | Presión parcial de dióxido de carbono |
| HCO3 | Bicarbonato |
| PO2 | Presión parcial de oxígeno |
| UPC | Unidad de pago por capitación |
| VPP | Valor predictivo positivo |
| VPN | Valor predictivo negativo |
| en comparación con | Versus |
| Hba1C | Hemoglobina glicosilada |

| | |
|---|---|
| BD>30 | Déficit de base a los 30 minutos |
| µL | Microlitros |
| PRIME | Prospective Research in infants with mild Encephalopathy |
| PRISMA | Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses |
| TAC | Tomografía axial computarizada |

# 1. Introducción

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) bajo el liderazgo del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) inició el proceso de actualización de la "Guía de Práctica del recién nacido con asfixia perinatal 2013".

Los pasos que se siguieron para su desarrollo se basan en los lineamientos de la *"Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 3ra edición. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS); 2024"* (1).

La forma en que se presentan las preguntas se hizo con base en las dimensiones de sospecha y diagnóstico, enfoque inicial del recién con asfixia perinatal (AP), manejo específico del recién nacido con Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (EHI) secundaria a AP, seguimiento y rehabilitación ambulatoria.

## 1.1 Antecedentes

La AP se define bioquímicamente como una alteración en el intercambio gaseoso a causa de la interrupción del flujo sanguíneo placentario durante el parto, lo que resulta en hipoxemia, hipercapnia y acidosis metabólica, aumentando la probabilidad de secuelas neurológicas adversas. En términos clínicos, se manifiesta como la incapacidad de iniciar o sostener la respiración natural al nacer. La EHI es el trastorno neurológico que resulta de la AP, provocada por la mezcla de hipoxia e isquemia cerebral. Su severidad se determina de acuerdo a los criterios de Sarnat revisados y validados hasta 2024 (2,3).

Históricamente, se ha reconocido la AP y la EHI como las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal, además de una discapacidad neurológica permanente en los neonatos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) (3,4).

Durante la mayor parte del siglo XX, el manejo de la AP se limitó a medidas de soporte, lo que contribuyó a una elevada mortalidad y a la aparición de secuelas neurológicas graves. De acuerdo con el consenso colombiano de expertos de la Asociación Colombiana de Neonatología (ASCON) (2021), la incidencia de la AP severa se estima entre 5 y 7 por cada 1 000 nacidos vivos, mientras que la EHI afecta entre 1,0 y 1,5 por cada 1 000 nacidos vivos. La mortalidad neonatal por EHI es del 15 y 20 % aproximadamente, y una cuarta parte de los sobrevivientes presentan algún grado de discapacidad (5).

Para el 2022, 47 % de las muertes en menores de cinco años ocurrieron en el periodo neonatal, es decir, durante los primeros 28 días de vida (6,7). Dentro de este grupo, la AP figura entre las principales causas de mortalidad, especialmente en países de bajos y medianos ingresos (6). Organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) subrayan que las complicaciones intraparto, incluida la asfixia al nacer, continúan representando un reto significativo para la supervivencia neonatal en estas regiones (6,7).

Clínicamente, la EHI resulta de un fallo en el intercambio gaseoso (hipoxemia e hipercapnia), afectando múltiples órganos con especial impacto en el cerebro por su baja capacidad regenerativa. Para su evaluación, el puntaje de Apgar (< 7 a los 5 minutos) sigue siendo fundamental, clasificando la asfixia severa con un Apgar ≤ 5 y como moderada con un Apgar ≤ 7 (3,4).

Un avance significativo llegó en la primera década del siglo XXI con la hipotermia terapéutica, que reduce en un 25 % la mortalidad o discapacidad a los 18 meses (Número Necesario a Tratar = 7)(8). Sin embargo, persisten desafíos en su implementación, especialmente en regiones como Iberoamérica, donde el acceso oportuno y la capacitación del personal son limitantes (4).

Antes de la hipotermia terapéutica, el 35 % de los supervivientes desarrollaba parálisis cerebral, 17 % retraso mental, 10 % epilepsia, 4 % ceguera y 15 % sordera. Estos datos subrayan la necesidad de fortalecer la detección temprana, el acceso a terapias neuroprotectoras y el seguimiento integral, particularmente en zonas con mayores inequidades (3,9).

En Colombia, según el Consenso ASCON (2016), las cifras coinciden con los promedios globales. El Instituto Nacional de Salud (INS) reportó para 2022, una tasa de mortalidad neonatal precoz de 7,6 por 1 000 nacidos vivos, siendo la AP responsable del 14,3 % de estas muertes. Las mayores tasas se concentran en regiones con menor acceso a servicios de alta complejidad (9).

La evidencia muestra que la AP sigue siendo un desafío multidimensional en la salud neonatal, en el que los factores clínicos se entrecruzan con los factores sociales (10). Aunque avances terapéuticos como la hipotermia terapéutica han mejorado los desenlaces neurológicos, persisten desigualdades en su implementación, especialmente en la identificación de casos elegibles durante la ventana terapéutica (primeras 6 horas posparto) (11). Esta paradoja resalta la importancia de enfoques integrales que trasciendan la intervención aguda, incorporando sistemas de vigilancia epidemiológica robustos, equipos multidisciplinarios y estrategias de seguimiento neuroevolutivo estandarizado, tal como recomiendan los lineamientos técnicos y consensos nacionales recientes (3,9,12).

La experiencia en Colombia muestra esta complejidad, en la que la variabilidad regional en los desenlaces pone de manifiesto la necesidad de perfeccionar los procesos de transferencia y atención en red (9).

## 1.2 Resumen del alcance

| | |
|---|---|
| Población | Recién nacidos a término y pretérmino tardío ≥ 35 semanas con sospecha o confirmación de AP, atendidos en sala de partos y durante el período neonatal. |
| Población no incluida | Aunque algunas recomendaciones son aplicables a prematuros, los recién nacidos prematuros con sospecha o confirmación de AP menores de 35 semanas de nacido, no forman parte de la población blanco de la presente guía. |
| Aspectos clínicos incluidos | Esta actualización de la GPC se referirá a los métodos de diagnóstico, clasificación, tratamiento y seguimiento del recién nacido con sospecha o diagnóstico confirmado de AP. Se abordarán la identificación los criterios diagnósticos, el manejo inicial y el tratamiento intrahospitalario, así como la vigilancia de complicaciones agudas. |
| Aspectos clínicos no incluidos | Esta GPC excluye expresamente temas como promoción de la salud, prevención primaria, rehabilitación, atención materna o manejo del trabajo de parto. Tampoco contempla la prevención o detección antenatal, el tratamiento de complicaciones no neonatales, ni aspectos normativos o administrativos del sistema de salud. Finalmente, quedan fuera de su alcance los |

| | |
|---|---|
| | protocolos de estabilización, transporte neonatal y regionalización de servicios. |
| Usuarios | Profesionales de la salud responsables de la atención del recién nacido con sospecha o diagnóstico de asfixia perinatal. |
| Ámbito de aplicación | Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) emite recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico, manejo terapéutico y seguimiento del recién nacido con sospecha o confirmación de asfixia perinatal (AP).<br><br>Está dirigido a profesionales de la salud e instituciones de todos los niveles de complejidad. |

## 1.3 Justificación

El MSPS, a partir de las consultas y recomendaciones recibidas desde las sociedades científicas y sociedad civil, consideró necesario la actualización de la guía, con base en la mejor evidencia disponible.

El gobierno de Colombia ha establecido la salud materno-infantil como un pilar fundamental de sus políticas públicas, como se refleja en el Plan Nacional de Desarrollo 'Colombia, potencia mundial de la vida' y en el Plan Decenal de Salud Pública 2022-2031 (13). Estas tácticas definen objetivos en armonía con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), incluyendo la disminución de la mortalidad neonatal a 6 por cada 1 000 nacidos vivos, la mortalidad infantil a 15,3 por cada 1 000 nacidos vivos y la mortalidad en menores de cinco años a 10,3 por cada 1 000 nacidos vivos.

No obstante, de acuerdo con los últimos informes del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) (2023), aún existen retos importantes: la razón de mortalidad perinatal y neonatal tardía en 2023 fue de 13,7 muertes por cada 1 000 nacidos vivos. Lo anterior de acuerdo con el Informe de evento mortalidad perinatal y neonatal 2023 del INS (14), mientras que la mortalidad infantil fue de 10,88 por 1 000 nacidos vivos para el 2023 (15). La AP, junto con la prematuridad, siguen siendo una de las causas principales de mortalidad neonatal, presentando una incidencia de 3,4 casos por cada 1 000 nacidos vivos. Además, se proyecta que el 40 % de los neonatos con AP de nivel moderado a severo experimentarán discapacidades como parálisis cerebral, epilepsia, retraso cognitivo o trastornos sensoriales, lo que resalta la necesidad de intervenciones a tiempo y protocolos actualizados (3,4,9).

La Guía de Práctica Clínica (GPC) para la atención del recién nacido con AP, emitida por el MSPS en 2013, tiene considerables restricciones en su contenido. A pesar de que menciona la utilización de hipotermia terapéutica, no aborda elementos cruciales como el seguimiento ambulatorio extendido tras el egreso hospitalario inicial (3).

En los últimos diez años, los progresos en la ciencia han transformado la atención de la AP, con intervenciones como la hipotermia terapéutica y estrategias de neuroprotección que han probado disminuir considerablemente tanto el peligro de secuelas neurológicas como la mortalidad neonatal. Simultáneamente, Colombia ha ampliado la oferta de hipotermia terapéutica en sus Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal(UCIN), mejorando el tiempo crítico de intervención durante las primeras 6 horas de vida - periodo crucial para incrementar la efectividad del tratamiento y optimizar los resultados clínicos (3,4).

La actualización de la GPC se consideró prioritaria para incorporar la evidencia más reciente y estandarizar el monitoreo y manejo de la asfixia perinatal, dado que hasta el 40 % de los neonatos con formas moderadas o severas desarrollan secuelas neurológicas. La expansión de la hipotermia terapéutica en Colombia y la importancia de iniciarla en el tiempo adecuado, refuerzan la necesidad de directrices actualizadas para optimizar los resultados neonatales.

## 1.4 Listado de recomendaciones

Las recomendaciones marcadas con una llave ( ) son las recomendaciones consideradas prioritarias para el proceso de implementación.

### 1.4.1 Dimensión 1: Sospecha y diagnóstico de Asfixia Perinatal

#### 1.4.1.1 Pregunta clínica 1

¿Se deberían usar estrategias de evaluación que incluyan criterios clínicos y bioquímicos (criterios anteparto e intraparto, pruebas de bienestar fetal, Apgar al minuto, 5 minutos y 10 minutos, necesidad de reanimación prolongada, pH ≤ 7,1, lactato en sangre de cordón umbilical y déficit de base) para el diagnóstico y clasificación de la asfixia perinatal, en comparación con el uso de un solo criterio o la evaluación clínica sin parámetros bioquímicos, en recién nacidos evaluados al nacer o en las primeras horas de vida con sospecha asfixia perinatal?

## Diagnóstico de asfixia perinatal

### Recomendación 1 *(nueva recomendación)*

Se sugiere considerar los siguientes factores antenatales como condiciones de riesgo aumentado para asfixia perinatal ya que su identificación oportuna permite implementar estrategias preventivas y optimizar el manejo intraparto:

- Alteraciones de placenta (desprendimiento prematuro de placenta y placenta previa)
- Condiciones maternas preexistentes o del embarazo:
  - ✓ Factores sociodemográficos (bajo nivel educativo y residir en zonas rurales)
  - ✓ Factores clínicos (anemia materna, embarazos gemelares, diabetes gestacional, obesidad, preeclampsia, hipertensión crónica, hemorragia anteparto, edad materna avanzada (> 35 años), primigestante, controles prenatales insuficientes, ruptura prematura de membranas)

*Certeza en la evidencia: Muy baja ⊕◯◯◯*
*Fuerza de la recomendación: Condicional a favor*

### Recomendación 2 *(nueva recomendación)*

Se sugiere considerar los siguientes factores intraparto como condiciones de riesgo aumentado para asfixia perinatal, para su evaluación y registro sistemático durante el trabajo de parto:

- Parto distócico
- Presencia de meconio
- Alteraciones de cordón
- Trabajo de parto prolongado
- Presentación de feto anormal
- Parto instrumentado y / o asistido
- Parto inducido
- Parto por cesárea
- Contracciones uterinas > de 4 en 10 minutos
- Presentación fetal anormal
- Sufrimiento fetal

*Certeza en la evidencia Muy baja ⊕◯◯◯*
*Fuerza de la recomendación: Condicional a favor*

**Diagnóstico de asfixia perinatal**

### Recomendación 3 *(nueva recomendación)*

Se sugiere considerar en la cardiotocografía los patrones de variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal anormales (zigzag o sinusoidal, saltatorio, categoría II/III) como factor pronóstico de asfixia perinatal.

*Certeza en la evidencia: Muy baja ⊕◯◯◯*
*Fuerza de la recomendación: Condicional a favor*

### Recomendación 4 *(nueva recomendación)*

Se sugiere realizar el diagnóstico de asfixia perinatal, mediante la evaluación combinada del Apgar al 5 min < 5, pH < 7,20, déficit de base ≥ 12–16 mmol/L y la necesidad reanimación prolongada mayor a 10 minutos, en los casos en que esté disponible se puede tener en cuenta el lactato > 7 mmol/L.

*Certeza en la evidencia: Muy baja ⊕◯◯◯*
*Fuerza la recomendación: Condicional a favor*

**Consideración adicional:**
Ninguno de los parámetros propuestos, evaluado de manera aislada, presenta una exactitud diagnóstica suficiente para confirmar o descartar la asfixia perinatal. Cada uno de estos parámetros evalúa dimensiones parciales del compromiso hipóxico-isquémico, tales como el estado clínico inmediato, las alteraciones del equilibrio ácido-base o la respuesta a la reanimación; por lo tanto, se establece que su interpretación debe realizarse de manera integrada y contextualizada. En consecuencia, el diagnóstico se fundamenta en la convergencia de hallazgos clínicos y bioquímicos, junto con la evaluación de la evolución neonatal temprana, evitando la toma de decisiones basada en un único marcador.

Se establece que la presencia de tres o más concurrentes permite clasificar el caso como diagnóstico probable, mientras que la concurrencia de cuatro criterios clínicos y bioquímicos, o de combinaciones equivalentes en ausencia de medición de lactato, incrementa la probabilidad post-test a valores cercanos al 98–99 %, compatibles con un diagnóstico altamente probable o confirmatorio, siempre en el contexto de la evolución clínica del recién nacido.

### 1.4.1.2 Pregunta clínica 2

¿Cuál es la mejor escala clínica (Sarnat, Thompson, NE-RS, SIBEN) para el diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica en recién nacidos con asfixia perinatal?

**Diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica**

#### Recomendación 5 *(nueva recomendación)*

Se recomienda en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con asfixia perinatal, realizar el diagnóstico y clasificación de la encefalopatía hipóxico-isquémica mediante el uso de la escala de Sarnat.

*Certeza en la evidencia: Muy baja ⊕◯◯◯*
*Fuerza la recomendación: Fuerte a favor*

**Consideraciones adicionales:**

- Se debe tener en cuenta que la escala de Sarnat es una herramienta clínica diseñada para el diagnóstico y la clasificación de la encefalopatía hipóxico-isquémica, permitiendo su categorización en estadio 1 (leve), estadio 2 (moderado) o estadio 3 (grave). Esta escala se fundamenta en la evaluación sistemática de características clínicas del recién nacido, que incluyen el nivel de conciencia, el movimiento espontáneo, el funcionamiento del sistema autonómico, las pupilas, la frecuencia cardíaca, la motilidad gastrointestinal y los reflejos primitivos. Asimismo, valora la succión, el reflejo de Moro, el reflejo del cuello tónico, la respuesta olfativa, los reflejos miotendinosos y el control neuromuscular, a partir del análisis del tono muscular, la postura y el tono central. La integración de estos hallazgos permite una clasificación clínica estructurada y reproducible de la gravedad de la encefalopatía.
- Si están disponibles y validadas se podría considerar el uso alternativo de las escalas de Thompson HIE score, Neonatal Encephalopathy–Rating Scale (NE-RS) o SIBEN Neurological Score.
- La aplicación inicial de estas escalas debe realizarse antes de las 6 horas de vida.
- Usar la misma escala para clasificación y seguimiento.
- El grupo tratante debe manejar la misma escala.
- Se requiere entrenamiento previo con estandarización de criterios.

### 1.4.2 Dimensión 2: Enfoque inicial del recién nacido con Asfixia Perinatal

#### 1.4.2.1 Pregunta clínica 3

¿Cuál es el mejor algoritmo para la detección oportuna de complicaciones intrahospitalarias agudas en recién nacidos con asfixia perinatal (cardiovasculares, neurológicas, renales, hepáticas, hematológicas y metabólicas)?

**Algoritmo para detección de complicaciones intrahospitalarias**

Recomendación 6 *(nueva recomendación)*

Se recomienda realizar los siguientes estudios paraclínicos e imagenológicos por sistema en el periodo agudo, ante sospecha clínica, para evaluar complicaciones cardiovasculares, neurológicas, renales, hepáticas, hematológicas o metabólicas en niños nacidos a término y pretérmino tardío (≥35 semanas) con diagnóstico de asfixia perinatal:

- Compromiso cardiovascular: Biomarcadores cardiovasculares (CK-MB, CK-T, Troponina T, Troponina I), electrocardiograma, NT-ProBNP y Ecocardiograma según necesidad.
- Compromiso neurológico: escalas (Sarnat/Thompson/NICHD/SIBEN/NE-RS), e imágenes Eco (con o sin Doppler), monitorización (EEG, EEG con video o aEEG) y RMI.
- Compromiso renal: Creatinina sérica (SCr), Nitrógeno ureico (BUN), Sodio, potasio, calcio, magnesio, fósforos séricos, pH, diuresis horaria. En casos disponibles: NGAL urinario, Cys-C, (β)2-microglobulina, α 1-microglobulina
- Compromiso hepático: fosfatasa alcalina, ALT, AST, LDH, bilirrubina, proteínas totales, albúmina sérica, PT e INR.
- Compromiso hematológico: Hemograma completo, tiempo de protrombina/INR, tiempo de tromboplastina parcial, fibrinógeno y frotis/reticulocitos
- Compromiso metabólico: Lactato capilar, Controles seriados de electrolitos: Na, Ca, K, Controles seriados de Glicemia.

(ver algoritmos por sistema)

*Certeza en la evidencia: Muy baja ⊕◯◯◯*
*Fuerza la recomendación: Fuerte a favor*

| Algoritmo para detección de complicaciones intrahospitalarias |
|---|
| **Consideraciones adicionales:**<br>• Capacitar a médicos y enfermeras en:<br>✓ Uso e interpretación de escalas clínicas.<br>✓ Lectura básica de ECG, aEEG y signos ecográficos iniciales.<br>✓ Reconocimiento temprano de disfunción multiorgánica.<br>• Fomentar la interdisciplinariedad (neonatología, cardiología, nefrología, neurología pediátrica).<br>• Para la lectura del ecocardiograma (algoritmo cardiovascular) debe estar a cargo de cardiología pediátrica o de pediatras o neonatólogos con entrenamiento certificado de acuerdo con las normas de habilitación vigente. |

### 1.4.2.2 Pregunta clínica 4

¿Se debería usar medicamentos anticrisis añadido a las medidas de soporte generales (líquidos endovenosos, oxígeno según necesidad), en comparación con el uso de solamente medidas de soporte generales, para prevenir la mortalidad y las secuelas graves, en recién nacidos con asfixia perinatal?

| Medicamentos anticrisis profilácticos |
|---|
| Recomendación 7 *(nueva recomendación)*<br><br>Se sugiere NO USAR de manera profiláctica, medicamentos anticrisis, incluidos fenobarbital, topiramato, levetiracetam, carbamazepina, ácido valproico y fenitoína, en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con diagnóstico de asfixia perinatal.<br><br>*Certeza en la evidencia: Muy baja ⊕◯◯◯*<br>*Fuerza la recomendación: Condicional en contra* |

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

#### 1.4.3.1 Pregunta clínica 5

¿Se debe usar Ultrasonografía Cerebral con Doppler comparado con ultrasonografía cerebral o evaluación clínica para establecer pronóstico neurológico a corto plazo y exclusión adecuada de hipotermia terapéutica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica?

**Ultrasonografía con Doppler**

Recomendación 8 *(nueva recomendación)*

Se sugiere el uso de ultrasonografía cerebral con Doppler en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica, para establecer el pronóstico neurológico a corto plazo[1,2]

1. Se considera corto plazo el tiempo entre el nacimiento y el egreso hospitalario.
2. Condicionado a disponibilidad de la prueba en la institución de salud.

*Certeza en la evidencia: Muy baja ⊕◯◯◯*
*Fuerza la recomendación: Condicional a favor*

**Consideraciones adicionales:**

- El uso de ultrasonografía sin Doppler es útil para determinar hemorragias y malformaciones estructurales y excluir el ingreso a hipotermia terapéutica.
- Es importante considerar que el uso de la ultrasonografía con doppler se debe realizar antes de las 24 horas y luego después de las 48 horas con el fin de evaluar evolución del paciente.
- El uso de la ecografía con doppler puede ser realizada por profesionales entrenados (pediatras, neurólogos o neonatólogos).

### 1.4.3.2 Pregunta clínica 6

¿Se debe usar Imagen por Resonancia Magnética de cerebro durante la primera semana de vida en comparación con realizarlo luego del día 14 para establecer pronóstico neurológico a largo plazo en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica?

**Resonancia magnética de cerebro**

Recomendación 9 *(nueva recomendación)*

Se sugiere realizar imagen por resonancia magnética de cerebro temprana (a partir del séptimo día) para apoyar el diagnóstico de lesión cerebral y el pronóstico neurológico a largo plazo[1] en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a severa.

1. Se considera largo plazo el tiempo entre los 18 meses y 3 años desde el nacimiento.

*Certeza en la evidencia: Muy baja ⊕◯◯◯*
*Fuerza la recomendación: Condicional a favor*

**Consideraciones adicionales:**

- No se identificó evidencia que soporte el uso de RM en casos de EHI leve.

### 1.4.3.3 Pregunta clínica 7

¿Se debería usar intervenciones farmacológicas para sedoanalgesia comparado con no usar en el manejo de los recién nacidos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica?

**Medicamentos para sedoanalgesia**

Recomendación 10 *(nueva recomendación)*

Se sugiere el uso de morfina o fentanilo en dosis ajustadas como opciones de manejo de sedoanalgesia en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) en hipotermia terapéutica, siempre bajo un monitoreo riguroso del estado hemodinámico y electroencefalográfico.

*Certeza en la evidencia: Muy baja ⊕◯◯◯*
*Fuerza la recomendación: Condicional a favor*

Recomendación 11 *(nueva recomendación)*

Se sugiere el uso dexmedetomidina como opción alternativa o adyuvante, especialmente cuando se busca reducir exposición a opioides, para el manejo de sedoanalgesia en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) en hipotermia terapéutica, siempre bajo un monitoreo riguroso del estado hemodinámico y electroencefalográfico.

*Certeza en la evidencia: Muy baja ⊕◯◯◯*
*Fuerza la recomendación: Condicional a favor*

**Consideraciones adicionales:**

- El uso de dexmedetomidina debe individualizarse y realizarse en protocolos institucionales.
- Su uso está condicionado a que el registro INVIMA incluya la indicación.
- El uso y elección de los medicamentos está condicionado al criterio clínico de acuerdo con las condiciones individuales de cada paciente.

### 1.4.3.4 Pregunta clínica 8

¿Se debe implementar neuromonitorización cerebral continua (como aEEG, EEG convencional con video), en comparación con la evaluación clínica convencional, en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica, para el inicio oportuno de tratamiento, detección temprana de convulsiones, orientar decisiones terapéuticas impactar positivamente en el neurodesarrollo a largo plazo?

**Neuromonitorización**

Recomendación 12 *(nueva recomendación)*

Se sugiere el uso de neuromonitorización continua en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a severa, como estrategia para definir inicio de medicamentos anticrisis, decisiones terapéuticas sobre la hipotermia terapéutica y pronóstico neurológico.

*Certeza en la evidencia: Muy baja ⊕◯◯◯*
*Fuerza la recomendación: Condicional a favor*

**Consideraciones adicionales:**

- El aEEG/EEG debe iniciarse dentro de las primeras 6 horas de vida para estimar pronóstico y orientar manejo inicial.
- Los hallazgos más relevantes deben tenerse en cuenta de acuerdo con los resultados entre 24 y 72 h para pronóstico.
- La neuromonitorización se debe iniciar antes de la HT, mantener durante la hipotermia y en la fase de recalentamiento (hasta 48 h).
- Se debe garantizar una ruta de evacuación y remisión oportuna para aquellos en quienes no se pueda realizar neuromonitorización continua.

### 1.4.3.5 Pregunta clínica 9

¿Cuáles son los criterios clínicos específicos para la ventilación mecánica invasiva o de soporte ventilatorio para reducir mortalidad en las primeras 72 horas de vida y complicaciones neurológicas, en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica que se encuentran en hipotermia terapéutica?

**Criterios para ventilación mecánica invasiva o soporte ventilatorio**

Recomendación 13 *(nueva recomendación)*

Se sugiere iniciar ventilación mecánica invasiva o soporte ventilatorio en pacientes con EHI moderada a severa durante la hipotermia terapéutica considerando los siguientes criterios:

**A. Soporte ventilatorio:**

1. Alteración de la ventilación:
   - Apnea recurrente (≥ 3 episodios/hora) o necesidad de estímulos frecuentes para mantener respiración.
   - Hipoventilación con compromiso del drive respiratorio (ej. depresión del centro respiratorio por asfixia, fármacos o convulsiones).
   - Acidosis respiratoria persistente: $PaCO_2$ > 60 mmHg en dos gases consecutivos separados ≥ 30 min.
   - Hipercapnia sostenida > 65–70 mmHg.
   - Frecuencia respiratoria < 20 rpm con signos de fatiga muscular.
2. Alteración de la oxigenación:
   - Hipoxemia refractaria: $PaO_2$ < 50–60 mmHg o $SpO_2$ < 88–90 %.
   - Necesidad de $FiO_2$ > 60 % de forma sostenida para mantener metas de oxigenación ($PaO_2$ 60–90 mmHg, $SpO_2$ 90–95 %).
   - Gradiente alveolo-arterial de $O_2$ > 600 mmHg o relación $PaO_2/FiO_2$ < 200.
3. Alteraciones clínicas/neurológicas con repercusión respiratoria:
   - Crisis frecuentes o uso de sedación/medicamentos anticrisis que depriman el esfuerzo respiratorio.
   - Alteración grave del tono y reflejos protectores (ej. ausencia de reflejo de tos, deglución o respiratorio).

| Criterios para ventilación mecánica invasiva o soporte ventilatorio |
|---|
| 4. Situaciones especiales:<br>• Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN) para optimizar oxigenación antes de óxido nítrico inhalado (iNO).<br>• Aspiración masiva de meconio con dificultad respiratoria grave o atelectasia difusa.<br><br>**B. Ventilación mecánica invasiva:**<br><br>1. Alteración de la ventilación:<br>• Apnea recurrente (≥ 3 episodios/hora) o necesidad de estímulos frecuentes para mantener respiración.<br>• Hipoventilación con compromiso del drive respiratorio (ej. depresión del centro respiratorio por asfixia, fármacos o convulsiones).<br>• Acidosis respiratoria persistente: $PaCO_2$ > 60 mmHg en dos gases consecutivos separados ≥ 30 min.<br>• Hipercapnia sostenida > 65–70 mmHg aun con soporte no invasivo (CPAP, CNAF).<br>• Frecuencia respiratoria < 20 rpm con signos de fatiga muscular.<br>2. Alteración de la oxigenación:<br>• Hipoxemia refractaria: $PaO_2$ < 50–60 mmHg o $SpO_2$ < 88–90 % pese a $FiO_2$ ≥ 40–50 % en CPAP/CNAF.<br>• Necesidad de $FiO_2$ > 60 % de forma sostenida para mantener metas de oxigenación ($PaO_2$ 60–90 mmHg, $SpO_2$ 90–95 %).<br>• Gradiente alveolo-arterial de $O_2$ > 600 mmHg o relación $PaO_2/FiO_2$ < 200.<br>3. Alteraciones clínicas/neurológicas con repercusión respiratoria:<br>• Crisis frecuentes o uso de sedación/medicamentos anticrisis que depriman el esfuerzo respiratorio.<br>• Alteración grave del tono y reflejos protectores (ej. ausencia de reflejo de tos, deglución o respiratorio).<br>4. Situaciones especiales:<br>• Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN) con necesidad de ventilación para optimizar oxigenación antes de óxido nítrico inhalado (iNO).<br>• Aspiración masiva de meconio con dificultad respiratoria grave o atelectasia difusa.<br>• Inestabilidad hemodinámica con necesidad de uso vasopresores.<br><br>*Certeza en la evidencia: Muy baja ⊕◯◯◯*<br>*Fuerza la recomendación: Condicional a favor* |

| Criterios para ventilación mecánica invasiva o soporte ventilatorio |
|---|
| **Consideraciones adicionales:**<br>• En pacientes en ventilación mecánica invasiva se debe realizar monitoreo de $CO_2$. |

### 1.4.3.6 Pregunta clínica 10

¿Se debería usar la fluidoterapia restrictiva, en comparación con la fluidoterapia liberal, para reducir el riesgo de edema cerebral y mejorar desenlaces neurológicos, en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica?

| Fluidoterapia |
|---|
| Recomendación 14 *(nueva recomendación)*<br><br>Se sugiere usar la fluidoterapia liberal o guiada por metas en pacientes recién nacidos término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica.<br><br>*Certeza en la evidencia: Muy baja ⊕◯◯◯*<br>*Fuerza la recomendación: Condicional a favor*<br><br>**Consideraciones adicionales:**<br><br>• Usar de manera rutinaria la fluidoterapia liberal o guiada por metas en recién nacidos con asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico isquémica ha mostrado un probable perfil de seguridad más favorable (para lesión renal aguda), no obstante se considera que se debe dar un manejo individualizado dirigido a mantener la estabilidad hemodinámica y la euvolemia del recién nacido, evitando tanto la sobrecarga de líquidos como la restricción excesiva de los mismos, con monitorización de glucemia, tensión arterial, función renal y balance de electrolitos |

### 1.4.3.7 Pregunta clínica 11

¿Se debería iniciar la hipotermia terapéutica entre las 6-12 horas de vida, en comparación con el inicio antes de las 6 horas de vida, para reducir la mortalidad y las secuelas neurológicas en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica?

| **Hipotermia terapéutica** |
|---|
| Recomendación 15 *(nueva recomendación)*<br><br>Se recomienda el uso de hipotermia terapéutica (antes de las 6 horas de vida), en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa, para evitar la mortalidad y discapacidad motora a los 18 meses de vida.<br><br>*Certeza en la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕◯*<br>*Fuerza de la recomendación Fuerte a favor* |
| Recomendación 16 *(nueva recomendación)*<br><br>Se sugiere el uso de hipotermia terapéutica entre 6 a 12 horas (hipotermia tardía), en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa, en escenarios en donde no se pueda iniciar antes de las 6 horas.<br><br>*Certeza en la evidencia: Baja ⊕⊕◯◯*<br>*Fuerza la recomendación: Condicional a favor.*<br><br>**Consideraciones adicionales:**<br><br>• Estos escenarios deben ser críticos, en donde no haya posibilidad de iniciarla antes de 6 horas.<br>• Se debe iniciar y transportar en hipotermia pasiva mientras se inicia la HT tardía.<br>• Se debe tener en cuenta la alta incertidumbre respecto a los beneficios de la hipotermia después de las 6 horas comparado con iniciarla antes de las 6 horas. |

| Hipotermia terapéutica |
| --- |
| • Esta opción se debe considerar si hay disponibilidad de un centro especializado en el cual se pueda iniciar el protocolo de hipotermia tardía.<br>• No hay criterios de selección claros para determinar si se inicia la HT después de las 6 horas. |

### 1.4.3.8 Pregunta clínica 12

¿Se deben utilizar fármacos neuroprotectores (como EPO, melatonina, alopurinol, xenón, N-acetilcisteína, entre otros), en comparación con manejo convencional sin neuroprotectores, en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica leve, moderada o severa, para reducir la mortalidad y las secuelas neurológicas a mediano y largo plazo?

| Neuroprotectores |
| --- |
| Recomendación 17*(nueva recomendación)*<br><br>Se sugiere NO utilizar fármacos neuroprotectores adicional al manejo convencional que incluye hipotermia terapéutica (iniciada antes de las 6 horas de vida), en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa.<br><br>*Certeza en la evidencia: Muy baja ⊕◯◯◯*<br>*Fuerza de la recomendación: Condicional en contra* |
| Recomendación 18 *(nueva recomendación)*<br><br>Se sugiere la administración de eritropoyetina como neuroprotector iniciando dentro de las primeras 24 horas de vida, en pacientes en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa, en escenarios donde no se puede acceder a hipotermia terapéutica<br><br>*Certeza en la evidencia: Baja ⊕⊕◯◯*<br>*Fuerza la recomendación: Condicional a favor* |

| Neuroprotectores |
| --- |
| **Consideraciones adicionales:**<br>• El panel recomienda fuerte a favor, que la primera línea de manejo en estos pacientes siempre sea la hipotermia terapéutica iniciada antes de las 6 horas de vida.<br>• Se debe informar a los padres que existe una alternativa óptima que es la hipotermia, pero a falta de esta, un medicamento podría generar algún beneficio que no iguala el de la hipotermia y que es seguro, por tanto, se administra como una alternativa que no es equiparable a la intervención de elección (hipotermia).<br>• En pacientes con EHI moderada o severa se sugiere usar EPO en dosis interdiaria de 500U/kg/dosis endovenosa, por 5 dosis. Si el niño es remitido, se debe dar continuidad hasta completar el esquema, pero si accede a terapia de hipotermia de manera oportuna se debe suspender la EPO.<br>• Los niños con EHI moderada o severa deben ser remitidos a un servicio de alta complejidad para manejo integral. |

### 1.4.4 Dimensión 4: Seguimiento y rehabilitación ambulatoria

#### 1.4.4.1 Pregunta clínica 13

¿Deberían usarse registros e imágenes de evaluación neurológica (electroencefalograma (EEG), Resonancia magnética de cerebro) y escalas clínicas validadas (Hammersmith, escala abreviada de desarrollo, Escala INFANIB, Bailey) en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) en comparación con la evaluación clínica no estandarizada para mejorar la estratificación de riesgo, apoyar la toma de decisiones terapéuticas y realizar seguimiento?

**Seguimiento**

Recomendación 19 *(nueva recomendación)*

Se sugiere utilizar los registros de imágenes de evaluación neurológica (IRM, EEG, aEEG) realizados al momento del nacimiento y escalas clínicas validadas (HINE/Hammersmith, INFANIB o Bailey), si están disponibles, durante la hospitalización y seguimiento para mejorar la estratificación del riesgo y apoyar las decisiones terapéuticas de recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa

*Certeza en la evidencia: Muy baja ⊕◯◯◯*
*Fuerza de la recomendación: Condicional a favor*

**Consideraciones adicionales:**

- Realizar el electroencefalograma (EEG) dentro de las primeras 48 horas para predecir mortalidad y daño neurológico en los pacientes sometidos a hipotermia.
- Indicar la resonancia magnética idealmente después del día 7 de vida, sin que esto se convierta en una barrera de acceso; debe hacerse tan pronto como el paciente esté clínicamente estable.
- Definir el momento de aplicación de las escalas (como Bayley y otras) dentro del seguimiento.

### 1.4.4.2 Pregunta clínica 14

¿Qué equipo de salud debería incluir y con qué frecuencia se debería realizar el seguimiento de recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con secuelas por asfixia perinatal para mejorar el desarrollo neurológico, la funcionalidad, la calidad de vida, reducir la discapacidad y las hospitalizaciones?

| Equipo de salud |
| --- |
| Recomendación 20 *(nueva recomendación)*<br><br>Se recomienda conformar un equipo interdisciplinario que incluya como mínimo un pediatra, fisioterapeuta, profesional de enfermería, nutrición, trabajador social y psicólogo para realizar el seguimiento de los recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica.<br><br>*Certeza en la evidencia: Muy baja ⊕◯◯◯*<br>*Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor*<br><br>**Consideraciones adicionales:**<br>• Incluir telemedicina, teleconsulta y telesalud en contextos con barreras geográficas. |
| Recomendación 21 *(nueva recomendación)*<br><br>Se recomienda incorporar otros especialistas al seguimiento de recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con secuelas por asfixia perinatal según la afectación neurológica o sistémica determinada por el pediatra.<br><br>*Certeza en la evidencia: Muy baja ⊕◯◯◯*<br>*Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor*<br><br>**Consideraciones adicionales:**<br>• Incluir telemedicina, teleconsulta y telesalud en contextos con barreras geográficas. |
| Recomendación 22 *(nueva recomendación)*<br><br>Se sugiere comenzar el seguimiento con evaluación del pediatra inicialmente a los 7 días del alta hospitalaria en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥35 semanas) con, o que tuvieron encefalopatía hipóxico-isquémica.<br><br>*Certeza en la evidencia: Muy baja ⊕◯◯◯*<br>*Fuerza de la recomendación: Condicional a favor* |

**Equipo de salud**

Recomendación 23 *(nueva recomendación)*

Se sugiere realizar una valoración integral por pediatría con una frecuencia cada 2 meses hasta el primer año, cada 3 meses en el segundo año, cada 4 meses en el tercer año y cada 6 meses hasta los 5 años.

*Certeza en la evidencia: Muy baja ⊕◯◯◯*
*Fuerza de la recomendación: Condicional a favor*

**Consideraciones adicionales:**

- La frecuencia propuesta corresponde al seguimiento mínimo sugerido y puede intensificarse según el grado de afectación neurológica.

### 1.4.4.3 Pregunta clínica 15

¿Debería implementarse seguimiento o atención estructurada de intervención psicosocial y educación familiar (presenciales o virtuales), incluyendo consejería y acompañamiento continuo, en comparación con la atención estándar o intervenciones educativas aisladas, para recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas)con secuelas por asfixia perinatal y sus familias/cuidadores, con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento, el desarrollo infantil, el bienestar familiar y la continuidad del seguimiento clínico?

**Intervenciones psicosociales**

Recomendación 24 *(nueva recomendación)*

Se sugiere iniciar intervenciones estructuradas tempranas desde el momento del evento agudo (de acuerdo con las condiciones y necesidades individuales) de desarrollo infantil centradas en la familia, que incluyan estimulación temprana, rehabilitación, seguimiento clínico continuo (ver recomendaciones P14), apoyo psicosocial, y participación comunitaria del niño con encefalopatía

| Intervenciones psicosociales |
| --- |
| hipóxico isquémica y la familia, especialmente en contextos de vulnerabilidad social con una frecuencia que será establecida de acuerdo al modelo de seguimiento que se acoja.<br><br>*Certeza en la evidencia: Muy baja ⊕◯◯◯*<br>*Fuerza de la recomendación: Condicional a favor*<br><br>**Consideraciones adicionales:**<br><br>• El panel considera que estas intervenciones podrían a futuro ser parte de un programa estructurado.<br>• El seguimiento debe ser realizado por un equipo interdisciplinario con formación específica en neurodesarrollo, atención centrada en la familia y competencias culturales. |

## 1.5 Referencias

1. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Ministerio de Salud y Protección Social (Financiador). Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 3ra edición. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS); 2024.
2. Mietzsch U, Kolnik SE, Wood TR, Natarajan N, Gonzalez FF, Glass H, et al. Evolution of the Sarnat exam and association with 2-year outcomes in infants with moderate or severe hypoxic-ischaemic encephalopathy: a secondary analysis of the HEAL Trial. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. mayo de 2024;109(3):308-16.
3. Guía de práctica clínica del recién nacido con asfixia perinatal, Ministerio de salud y Protección Social de Colombia 2013.
4. Maria De Lourdes, Sola A, Golombek SG, Baquero H, Dávila-Aliaga CR, Fariña D, et al. Recomendaciones terapéuticas del VII Consenso Clínico de SIBEN para la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal 2016. NeoReviews. 1 de septiembre de 2016;17(9):e554-67.
5. Consenso de expertos 2021, Asociación Colombiana de Neonatología (ASCON).
6. OMS. Newborn mortality. 2024.
7. UNICEF. Neonatal mortality [Internet]. 2025. Disponible en: https://data.unicef.org/topic/child-survival/neonatal-mortality/
8. Hill MG, Reed KL, Brown RN. Perinatal asphyxia from the obstetric standpoint. Semin Fetal Neonatal Med. agosto de 2021;26(4):101259.
9. Equipo de maternidad segura, Pantoja Muñoz V, Grupo de Enfermedades No Transmisibles, Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Publica. Informe de Evento 2023. Mortalidad Perinatal y Neonatal [Internet]. Instituto Nacional de Salud; 2022 ene [citado 22 de mayo de 2025] p. 0-27. (Mortalidad perinatal y neonatal tardía). Disponible en:

https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/MORTALIDAD%20PERINATAL%20Y%20NEONATAL%20INFORME%20DE%20EVENTO%202023.pdf
10. Celis Y, Esparza G, Zachariah R, Pérez F. Operational research to strengthen evidence-based interventions to tackle antimicrobial resistance in the Region of the Americas. Rev Panam Salud Pública. 19 de abril de 2023;47:1.
11. Pediatric newborn medicine clinical practice guidelines:Therapeutic Hypothermia, 2021.
12. Lineamiento técnico para el manejo de la asfixia perinatal de la Secretaría de Salud de Bogotá 2020.
13. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Decenal Salud Pública 2022-2031 [Internet]. 2022. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/plandecenal/Paginas/PDSP-2022-2031.aspx
14. Instituto Nacional de Salud,. Informe de Evento 2023 Mortalidad Perinatal y Neonatal [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/MORTALIDAD%20PERINATAL%20Y%20NEONATAL%20INFORME%20DE%20EVENTO%202023.pdf
15. Estadísticas vitales, bodega SISPRO. [Internet]. Disponible en: https://www.sispro.gov.co/Pages/Home.aspx

# 2. Objetivos y alcance de la guía de práctica clínica

## 2.1 Alcance

Esta GPC proporciona recomendaciones para el cuidado de neonatos con sospecha o confirmación de AP. Está orientada tanto al equipo médico que brinde atención directa a los neonatos en los servicios de salud de todas las complejidades, así como en las instituciones que participan en el proceso de atención y en las decisiones administrativas inherentes a este como prestadores de servicios de salud, aseguradores, pagadores y tomadores de decisiones. Se pretende alcanzar la identificación oportuna, el diagnóstico exacto, la terapia apropiada y el seguimiento de los neonatos afectados por AP, incorporando los progresos más recientes en intervenciones terapéuticas, seguimiento neurológico y equidad en el acceso a la atención médica.

**Perspectiva:**

La GPC cuenta con enfoque de Equidad, incluyendo a toda la población objeto y abordando subgrupos de recién nacidos con riesgo y diagnóstico de AP. Se tuvo en cuenta los grupos vulnerables a la hora de hacer recomendaciones cuando aplicaba.

Por ello, seguimos las directrices del Grupo Cochrane de Equidad, evaluando de manera explícita factores que determinan oportunidades y resultados en salud, solo se priorizó en aquellas recomendaciones donde estos factores pudieran modificar de manera relevante la efectividad, seguridad o implementación de las intervenciones. Además, nos alineamos con el marco de la OMS, que refuerza la mirada de salud pública y servicios de salud mediante la valoración de

aceptabilidad sociocultural, derechos humanos, equidad, no discriminación, participación comunitaria e implicaciones sociales y financieras.

**Contexto:**

Las recomendaciones derivadas de esta GPC buscan orientar la atención integral de los recién nacidos con sospecha o diagnóstico de AP, desde el nacimiento hasta el seguimiento ambulatorio, con el fin de reducir la mortalidad, las secuelas asociadas y contribuir a la equidad y calidad en la atención neonatal en el país.

## 2.2 Objetivo General

Definir, por medio de un proceso participativo y con enfoque de equidad, las recomendaciones clínicas basadas en la evidencia para el abordaje diagnóstico, terapéutico y seguimiento del recién nacido con sospecha o confirmación de asfixia perinatal, en el contexto colombiano.

### 2.2.1 Objetivos específicos

- Definir las recomendaciones para la sospecha, diagnóstico y estratificación del riesgo de asfixia perinatal en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas), considerando los diferentes estadios y fases de manejo establecidos en esta actualización.
- Definir las recomendaciones sobre las intervenciones para el manejo inicial (evaluación y tratamiento) del recién nacido con sospecha de asfixia perinatal.
- Definir las recomendaciones referentes al tratamiento y seguimiento específico intrahospitalario y ambulatorio del recién nacido a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica secundaria a asfixia perinatal moderada o severa, en los estadios y fases de manejo priorizados para esta actualización.

## 2.3 Grupo de pacientes considerados

Las recomendaciones están dirigidas al manejo en sala de partos y en el período neonatal del recién nacido con sospecha o confirmación de AP.

## 2.4 Grupo de pacientes no considerados

Aunque algunas recomendaciones son aplicables a prematuros, los recién nacidos prematuros menores de 35 semanas de nacido, no forman parte de la población blanco de la presente guía.

## 2.5 Ámbito de aplicación de la guía

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) emite recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico, manejo terapéutico y seguimiento del recién nacido con sospecha o confirmación de asfixia perinatal (AP).

El documento está dirigido a profesionales de la salud e instituciones de todos los niveles de complejidad:

**Bajo nivel de complejidad:**

- Para este nivel de complejidad, la GPC emite recomendaciones relacionadas con la identificación clínica inicial, la sospecha de asfixia perinatal y el posible diagnóstico.

- Una vez identificada la sospecha o confirmación de AP, el recién nacido debe ser remitido oportunamente a un servicio de mayor complejidad.

**Mediano y alto nivel de complejidad:**

- La mayoría de las recomendaciones están dirigidas a recién nacidos críticamente enfermos que requieren monitoreo especializado, personal entrenado en cuidados intensivos neonatales y, en algunos casos, protocolos de hipotermia terapéutica.

- El proceso detallado de transporte neonatal, regionalización de la atención y logística de referencia no se aborda en esta GPC, pues excede su alcance y debe seguir la normativa vigente.

## 2.6 Aspectos clínicos centrales

### 2.6.1 Aspectos clínicos abordados en la actualización de la GPC

Esta actualización de la GPC se refiere a los métodos de diagnóstico, clasificación, tratamiento y seguimiento del recién nacido con sospecha o diagnóstico confirmado de AP. Se abordarán la identificación los criterios diagnósticos, el manejo inicial y el tratamiento intrahospitalario, así como la vigilancia de complicaciones agudas y la evaluación de desenlaces clínicos.

Las recomendaciones de la versión de GPC del año 2013 se mantuvieron si siguen vigentes, pero se complementaron y actualizaron según la nueva evidencia científica y las necesidades identificadas en la práctica clínica actual.

### 2.6.2 Aspectos clínicos NO cubiertos en la actualización de la GPC

Esta GPC excluye expresamente temas como promoción de la salud, prevención primaria, rehabilitación, atención materna o manejo del trabajo de parto. Tampoco contempla la prevención o detección antenatal, el tratamiento de complicaciones no neonatales, ni aspectos normativos o administrativos del sistema de salud. Finalmente, quedan fuera de su alcance los protocolos de estabilización, transporte neonatal y regionalización de servicios.

## 2.7 Usuarios

Profesionales de la salud responsables de la atención del recién nacido con sospecha o diagnóstico de asfixia perinatal.

## 2.8 Población objetivo

La población blanco principal son: recién nacidos a término y pretérmino tardío ≥ 35 semanas con sospecha o confirmación de AP, atendidos en sala de partos y durante el período neonatal.

## 2.9 Actualización futura

La revisión y actualización de esta guía deberá realizarse en los próximos 3 a 5 años, de acuerdo con la publicación de evidencia relevante que pueda cambiar el contenido, fuerza o dirección de las recomendaciones vigentes. Esta decisión está sujeta a las consideraciones del organismo gestor, de acuerdo con los lineamientos del manual metodológico del Ministerio de Salud y Protección Social y siguiendo las pautas de la *"Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 3ra edición. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS); 2024"* (1).

Para realizar el proceso de actualización se seguirá la metodología empleada en este documento, descrita con mayor detalle en el numeral 2. Para definir las preguntas que se actualizarán se analizará cada una de las preguntas de esta GPC, de acuerdo con los siguientes criterios:

- ¿La pregunta es relevante para la práctica clínica actual?
- ¿Existe nueva evidencia relevante de efectividad y seguridad con el potencial de cambiar las recomendaciones?
- ¿Existe nueva evidencia relevante de cambios en el contexto con el potencial de cambiar las recomendaciones?
- ¿La pregunta necesita actualización?
- ¿La pregunta es prioritaria para actualización?

Posteriormente se realizarán búsquedas de la literatura y se conformarán grupos de trabajo con el propósito de responder las preguntas anteriores. También podrán proponerse preguntas para desarrollar *de novo*, las cuales se analizarán de acuerdo con los siguientes criterios:

- Disponibilidad de la evidencia
- Factibilidad
- Relevancia clínica
- Variabilidad para la práctica
- Prioridad para el ente gestor

De esta manera se elaborará un listado preliminar de preguntas candidatas a actualización, el cual se enviará a un panel de expertos para determinar las prioritarias por medio de un proceso de votación.

## 2.10 Referencias

1. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Ministerio de Salud y Protección Social (Financiador). Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 3ra edición. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS); 2024.

# 3. Metodología de la actualización

La actualización de esta GPC se hizo a partir de los lineamientos de la *"Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 3ra edición. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS); 2024"* (1), la cual proporciona la metodología recomendada por MSPS para la elaboración de las GPC para el país, y de la *Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano* (2).

La evaluación del conjunto de la evidencia y la determinación de la certeza de la evidencia sobre beneficios o riesgos se realizó por medio de la aproximación del grupo *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (3).

La formulación de las recomendaciones y la gradación de su fuerza se hizo mediante la aproximación GRADE (3) y los marcos *GRADE de la evidencia a la recomendación o Evidence to Decision (EtD)* (4–7), los cuales proporcionaron juicios sobre el balance de beneficios y riesgos, certeza en la evidencia, uso de recursos, aceptabilidad, factibilidad, valoraciones y preferencias y equidad para la toma de decisiones de manera que el proceso se realizara de manera estructurada y transparente.

Adicionalmente, se tuvo en cuenta el marco de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que incorpora la perspectiva de salud pública y servicios en salud a través de la valoración de aceptabilidad sociocultural, derechos humanos,

aspectos de equidad, no discriminación, transparencia y participación, implicaciones sociales, financieras y factibilidad (8) de las intervenciones evaluadas.

Como un aspecto metodológico importante es esta actualización, se tuvo en cuenta el enfoque de equidad propuesto para poblaciones clave y subgrupos vulnerables bajo las recomendaciones del grupo Cochrane de Equidad (9,10).

A continuación, se describe el proceso metodológico realizado.

## 3.1 Conformación grupo desarrollador de la Guía

Para la conformación del grupo desarrollador (GDG) se llevó a cabo un proceso de selección que inició con la identificación de las sociedades científicas, organizaciones de pacientes, universidades y profesionales independientes que por su trayectoria técnica o académica representaran un aporte significativo a la actualización de la GPC. Estos actores identificados fueron convocados mediante invitación directa a participar; y a través de las sociedades científicas, organizaciones de pacientes y organizaciones de base comunitaria, quienes enviaron delegados para la conformación del GDG.

La identificación de los diferentes involucrados se hizo siguiendo la técnica de mapeo de actores, realizando una búsqueda activa de las sociedades y organizaciones relacionadas con la condición de salud de interés, esta técnica se complementó con información por bola de nieve, dónde algunos de estos actores remitían a otros posicionados en el tema de interés. En el caso de las organizaciones de pacientes y organizaciones de base comunitaria, se realizó además un proceso de votación entre estas con el fin de elegir los representantes de los pacientes en las diferentes dimensiones que aborda la guía. Los

representantes de pacientes y cuidadores elegidos fueron participantes activos durante los diferentes momentos que conformaron el proceso de actualización de la GPC.

El GDG se estructuró en varios subgrupos: grupo de profesionales clínicos, grupo de expertos(as) técnicos(as) en metodología y representantes de pacientes, cuidadores. El proceso fue acompañado por representantes del Ministerio de Salud y Protección Social. A continuación, se describen las funciones de cada grupo.

La conformación y gestion de conflictos de interés del grupo desarrollador de la GPC (GDG) se incluyen en detalle en el documento *"documento de conformación de grupo desarrollador, gestión de conflictos de intereses y herramienta 4-1".*

Para términos de esta GPC, la funciones del GDG se enlistan a continuación:

### 3.1.1 Profesionales clínicos

**Funciones**

- Apoyo en la priorización y formulación de las preguntas clínicas.
- Orientación a los miembros técnicos que realizan las revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) y el análisis económico.
- Revisión, lectura y evaluación de estudios, información relevante y realizar comentarios y aportes correspondientes en las reuniones.
- Formulación de recomendaciones junto con los demás miembros del Grupo Desarrollador de la Guía (GDG).
- Participación en los paneles de formulación de recomendaciones.
- Contextualización de la evidencia.
- Orientación en la generación de estrategias y planes de implementación.

### 3.1.2 Expertos técnicos (metodólogos)

**Funciones**

- Desarrollo de la priorización de preguntas, construcción de preguntas de investigación, búsqueda de la evidencia.
- Evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia.
- Realización de evaluaciones económicas.
- Coordinación y dirección de los procesos de formulación de recomendaciones.
- Redacción documental.

### 3.1.3 Representantes de pacientes y cuidadores

**Funciones**

- Asistir a las reuniones y encuentros abiertos.
- Contextualización de la evidencia.
- Participación en los procesos de votación.
- Formular recomendaciones.
- Proporcionar argumentos desde su experiencia que favorezcan la implementación de las recomendaciones.

### 3.1.4 Equipo revisor Ministerio de Salud y Protección Social

**Funciones**

- Verificar y validar las recomendaciones de acuerdo con la política pública de Colombia en materia de salud.

- Verificar el desarrollo de la metodología según la Guía Metodológica para desarrollo de GPC.

### 3.1.5 Declaración y gestión de conflictos de intereses del grupo desarrollador de la guía

El proceso de declaración, identificación y gestión de conflictos de intereses de las personas que conforman el GDG es una actividad central e iterativa durante el proceso de desarrollo de estas herramientas de estandarización de la práctica clínica que garantiza uno de los atributos de calidad de la GPC. Siguiendo las recomendaciones establecidas en la guía metodológica (1), todos los miembros del GDG declararon sus conflictos de interés. Los intereses declarados junto con las hojas de vida de cada integrante fueron sometidos a un análisis por el Comité institucional de gestión de conflictos de intereses del IETS, quienes, desde la perspectiva de un comité independiente, realizaron al GDG recomendaciones sobre su gestión. El conjunto de las declaraciones de los diferentes miembros del GDG, pueden ser consultados en el siguiente link: https://micrositio.iets.org.co/inicio/gpc-asfixia-perinatal. Adicionalmente, se solicitó aclaraciones sobre los intereses declarados vía correo electrónico en los casos en los cuales se consideró que era relevante la información adicional para la generación de recomendaciones sobre la participación de los miembros del GDG (Anexo 1.1).

## 3.2 Priorización de preguntas para actualización

En la decisión de priorizar las preguntas objeto de actualización, se realizó una búsqueda exploratoria de información con base en las preguntas incluidas en la versión vigente de la GPC y la nueva evidencia disponible para el manejo de la asfixia perinatal. Adicionalmente, se tuvieron en cuenta aspectos relacionados con la rehabilitación ambulatoria, que fue de interés del ente gestor para esta actualización, así como información aportada por los expertos del GDG. Este ejercicio permitió valorar la vigencia de las preguntas existentes, identificar nueva evidencia disponible y detectar posibles vacíos temáticos que justificaran la formulación de nuevas preguntas.

El proceso se desarrolló mediante búsquedas exploratorias en bases de datos como PubMed, Cochrane, LILACS, Google Scholar, Tripdatabase, UpToDate, la Red Española de Agencias de ETS, Prestaciones del SNS y en documentos vigentes como la versión 2013 de la GPC, así como el consenso de expertos titulado Diagnóstico, manejo, monitoreo y seguimiento del recién nacido con asfixia perinatal, encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) e hipotermia terapéutica (HT) de la Asociación Colombiana de Neonatología, publicado en 2021.

Esta información fue revisada en conjunto por el GDG, mediante espacios de discusión en los cuales se generaron y evaluaron las preguntas según su pertinencia, proponiendo conservar, modificar, eliminar o fusionar preguntas, según los hallazgos obtenidos. Estas preguntas fueron adaptadas siguiendo las pautas metodológicas para el desarrollo de preguntas para GPC contenidas en la Guía Metodológica (GM) (1) y con base en la experticia clínica relacionada con la elección de las poblaciones, intervenciones, comparadores y desenlaces.

Como resultado del análisis anterior, se estructuró una versión preliminar de 26 preguntas (Tabla 3-1) organizadas por dimensiones clínicas, que se consideraron para priorizar e incluir en esta actualización.

Tabla 3-1 Preguntas candidatas a priorizar para la actualización de la GPC

| N° | Pregunta |
|---|---|
| **Dimensión 1: Sospecha y diagnóstico de Asfixia Perinatal** | |
| 1 | ¿De qué manera se clasifica para el recién nacido de acuerdo con el riesgo de presentar asfixia perinatal (AP)? |
| 2 | ¿Se deberían usar estrategias de evaluación que incluyan criterios clínicos y bioquímicos (criterios anteparto e intraparto, pruebas de bienestar fetal, Apgar al minuto, 5 minutos y 10 minutos, necesidad de reanimación prolongada, pH ≤ 7,1, lactato en sangre de cordón umbilical y déficit de base) para el diagnóstico y clasificación de la asfixia perinatal, en comparación con el uso de un solo criterio o la evaluación clínica sin parámetros bioquímicos, en recién nacidos evaluados al nacer o en las primeras horas de vida con sospecha asfixia perinatal? |
| **Dimensión 2: Enfoque inicial del recién nacido con Asfixia Perinatal** | |
| 3 | ¿Cuál es el mejor algoritmo para la detección oportuna de complicaciones intrahospitalarias agudas de la asfixia perinatal sin encefalopatía hipóxico-isquémica durante las primeras 24 horas postparto (cardiovasculares, neurológicas, renales, hepáticas, hematológicas y metabólicas)? |
| 4 | ¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico de los antagonistas de opioides (naloxona) añadido a las medidas de soporte generales (líquidos endovenosos, nada vía oral, oxígeno según necesidad), en comparación con el uso de solamente medidas de |

| N° | Pregunta |
|---|---|
| | soporte generales, en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal, para disminuir la mortalidad y las secuelas graves (parálisis cerebral)? |
| 5 | ¿Se debería usar medicamentos anticrisis añadido a las medidas de soporte generales (líquidos endovenosos, oxígeno según necesidad), en comparación con el uso de solamente medidas de soporte generales, para prevenir la mortalidad y las secuelas graves, en recién nacidos con asfixia perinatal? |
| 6 | ¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico de vitamina E añadido a las medidas de soporte generales (líquidos endovenosos, nada vía oral, oxígeno según necesidad), en comparación con el uso de solamente medidas de soporte generales, en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal, para disminuir la mortalidad y las secuelas neurológicas graves (parálisis cerebral)? |
| 7 | ¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico de manitol añadido a las medidas de soporte generales (líquidos endovenosos, nada vía oral, oxígeno según necesidad), en comparación con el uso de solamente medidas de soporte generales, en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal, para disminuir la mortalidad en las primeras 72 horas de vida? |
| 8 | ¿Cuál es la mejor escala clínica (Sarnat, Thompson, García-Alix, SIBEN o AAP/ACOG) para el diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica en recién nacidos con asfixia perinatal? |
| 9 | ¿Se deben usar biomarcadores (troponina T, troponina I, CK-MB, BNP o NT-proBNP) en comparación con electrocardiograma o evaluación clínica de forma independiente para el diagnóstico de isquemia miocárdica en recién nacidos con sospecha de compromiso cardiovascular secundario a asfixia perinatal? |

| N° | Pregunta |
|---|---|
| 10 | ¿En los recién nacidos con sospecha de compromiso cardiovascular secundario a asfixia perinatal, cuál es la habilidad discriminativa de la CK-MB para el diagnóstico de lesión cardíaca? |
| 11 | ¿Se debe usar ecocardiografía de acuerdo con valoración clínica en comparación con su realización rutinaria para el diagnóstico de lesión cardiovascular en recién nacidos con sospecha de compromiso cardiovascular secundario a asfixia perinatal? |
| **Dimensión 3: Manejo específico del recién nacido a término con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) secundaria a asfixia perinatal (AP)** | |
| 12 | ¿Se debe usar ultrasonografía cerebral durante las primeras 24 horas de vida en comparación con ultrasonografía cerebral luego de la primera semana de vida para establecer pronóstico neurológico a corto plazo y exclusión adecuada de hipotermia terapéutica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica? |
| 13 | ¿Se debe usar Imagen por Resonancia Magnética de cerebro durante la primera semana de vida en comparación con realizarlo luego del día 14 para establecer pronóstico neurológico a largo plazo en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica? |
| 14 | ¿Se debería usar intervenciones farmacológicas para la sedación y el confort comparado con no usar en el manejo de los recién nacidos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica? |
| 15 | ¿Se debe usar el monitoreo de oxigenación cerebral por espectroscopía de infrarrojo cercano (NIRS), en comparación con manejo convencional sin NIRS para mejorar la detección temprana de hipoxia o hiperoxia cerebral, optimización de las |

| N° | Pregunta |
|---|---|
| | intervenciones terapéuticas, reducción de la mortalidad y discapacidad en recién nacidos con asfixia perinatal o encefalopatía hipóxico-isquémica? |
| 16 | ¿Se debe implementar neuromonitorización cerebral continua (como aEEG, EEG convencional), en comparación con la evaluación clínica convencional, en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica, para mejorar la detección temprana de convulsiones, orientar decisiones terapéuticas e impactar positivamente en el neurodesarrollo a largo plazo? |
| 17 | ¿Cuál es la efectividad de la hiperventilación con ventilación mecánica como parte del manejo de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal, para disminuir la mortalidad en las primeras 72 horas de vida? |
| 18 | ¿Se debe usar ventilación mecánica invasiva de acuerdo con criterios clínicos específicos, en comparación con otros métodos de ventilación no invasivos, para reducir mortalidad en las primeras 72 horas de vida y complicaciones neurológicas, en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica que se encuentran en hipotermia terapéutica? |
| 19 | ¿Se debería usar la fluidoterapia restrictiva, en comparación con la fluidoterapia liberal, para reducir el riesgo de edema cerebral y mejorar desenlaces neurológicos, en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica? |
| 20 | ¿Se debería iniciar la hipotermia terapéutica antes de las 6 horas de vida, en comparación con el inicio entre las 6 y 12 horas de vida, para reducir la mortalidad y las secuelas neurológicas en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica? |

| N° | Pregunta |
|---|---|
| 21 | ¿Se debería usar la administración profiláctica de calcio (gluconato o cloruro de calcio) en las primeras 6 horas de vida, en comparación con administración según hipocalcemia documentada, para reducir la incidencia de convulsiones, disfunción miocárdica y mortalidad en recién nacidos con asfixia perinatal? |
| 22 | ¿Se deben utilizar fármacos neuroprotectores (como eritropoyetina, melatonina, alopurinol, xenón, N-acetilcisteína, entre otros), en comparación con manejo convencional sin neuroprotectores, placebo o hipotermia, en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica leve, moderada o severa, para reducir la mortalidad y las secuelas neurológicas a mediano y largo plazo? |
| **Dimensión 4: Seguimiento y rehabilitación ambulatoria** | |
| 23 | ¿Deberían usarse registros e imágenes de evaluación neurológica (electroencefalograma (EEG), Resonancia magnética de cerebro ) y escalas clínicas validadas (Hammersmith, escala abreviada de desarrollo, Escala INFANIB, Bailey) en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) en comparación con la evaluación clínica no estandarizada para mejorar la estratificación de riesgo, apoyar la toma de decisiones terapéuticas y realizar seguimiento? |
| 24 | ¿Qué equipo de salud debería incluir y con qué frecuencia se debería realizar el seguimiento de recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con secuelas por asfixia perinatal para mejorar el desarrollo neurológico, la funcionalidad, la calidad de vida, reducir la discapacidad y las hospitalizaciones? |
| 25 | ¿Cuáles son los criterios que definen la derivación a rehabilitación funcional de recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con secuelas por asfixia perinatal? |

| N° | Pregunta |
|---|---|
| 26 | ¿Deberían implementarse estrategias de seguimiento psicosocial y educación familiar (presenciales o virtuales), incluyendo consejería y acompañamiento continuo, en comparación con la atención estándar o intervenciones educativas aisladas, para recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas)con secuelas por asfixia perinatal y sus familias/cuidadores, con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento, el desarrollo infantil, el bienestar familiar y la continuidad del seguimiento clínico? |

Con las 26 preguntas preliminares, el proceso de priorización se desarrolló mediante una votación individual de cada pregunta, por parte del panel de expertos clínicos y discusión para determinar las preguntas definitivas objeto de esta actualización.

La valoración individual se realizó de manera asincrónica mediante el envío de un formulario diseños en Google -formularios a través de la herramienta 1, propuesta en la GM (1) cuyo fin es mediante un proceso de votación con escala Likert de 1 a 9, seleccionar las preguntas priorizadas teniendo en cuenta los siguientes cinco criterios:

1. Relevancia clínica: impacto potencial de la pregunta en la reducción de la morbilidad, mortalidad o carga de enfermedad a nivel poblacional.
2. Impacto en salud pública: posibilidad de que la pregunta permita prevenir, minimizar o gestionar mejor los riesgos de daños graves en los pacientes.
3. Riesgo para la salud: posibilidad de que la pregunta permita prevenir, minimizar o gestionar mejor los riesgos de daños graves en los pacientes.
4. Disponibilidad de evidencia: existencia de evidencia científica de calidad para generar recomendaciones claras.

5. Beneficio clínico para el paciente: potencial de la pregunta para mejorar resultados clínicos importantes para el paciente, como calidad de vida o supervivencia.

Con base en los puntajes obtenidos, se seleccionarán las 15 preguntas con los puntajes más altos para ser finalmente abordadas e incluidas en la actualización de esta GPC. Adicionalmente, se realizó una reunión sincrónica hibrida (17 de julio de 2025) en compañía del GDG y del Ministerio de Salud y Protección Social para la revisión de estos resultados y la determinación del alcance definitivo, en este espacio se evaluaron las 15 preguntas incluidas, las que quedaron excluidas, además se verificaron las características de estas en formato PICO.

En la Tabla 3-2 se presentan el listado de preguntas incluidas para este proceso de actualización.

Tabla 3-2 Preguntas incluidas para la actualización de la GPC

| N° | Pregunta |
|---|---|
| **Dimensión 1: Sospecha y diagnóstico de Asfixia Perinatal y Encefalopatía Hipóxico-Isquémica** | |
| 1 | ¿Se deberían usar estrategias de evaluación que incluyan criterios clínicos y bioquímicos (criterios anteparto e intraparto, pruebas de bienestar fetal, Apgar al minuto, 5 minutos y 10 minutos, necesidad de reanimación prolongada, pH ≤ 7,1, lactato en sangre de cordón umbilical y déficit de base) para el diagnóstico y clasificación de la asfixia perinatal, en comparación con el uso de un solo criterio o la evaluación clínica sin parámetros bioquímicos, en recién nacidos evaluados al nacer o en las primeras horas de vida con sospecha asfixia perinatal? |

| N° | Pregunta |
|---|---|
| 2 | ¿Cuál es la mejor escala clínica (Sarnat, HIE score, Neonatal Encephalopathy–Rating Scale (NE-RS), SIBEN Neurological Score) para el diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica en recién nacidos con asfixia perinatal? |
| **Dimensión 2: Enfoque inicial del recién nacido con Asfixia Perinatal** | |
| 3 | ¿Cuál es el mejor algoritmo para la detección oportuna de complicaciones intrahospitalarias agudas en recién nacidos con asfixia perinatal (cardiovasculares, neurológicas, renales, hepáticas, hematológicas y metabólicas)? |
| 4 | ¿Se debería usar medicamentos anticrisis añadido a las medidas de soporte generales (líquidos endovenosos, oxígeno según necesidad), en comparación con el uso de solamente medidas de soporte generales, para prevenir la mortalidad y las secuelas graves, en recién nacidos con asfixia perinatal? |
| **Dimensión 3: Manejo específico del recién nacido a término con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) secundaria a asfixia perinatal (AP)** | |
| 5 | ¿Se debe usar ultrasonografía cerebral con doppler comparado con ultrasonografía cerebral o evaluación clínica para establecer pronóstico neurológico a corto plazo y exclusión adecuada de hipotermia terapéutica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica? |
| 6 | ¿Se debe usar Imagen por Resonancia Magnética de cerebro durante la primera semana de vida en comparación con realizarlo luego del día 14 para establecer pronóstico neurológico a largo plazo en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica? |

| N° | Pregunta |
|---|---|
| 7 | ¿Se debería usar intervenciones farmacológicas para la sedación y el confort comparado con no usar en el manejo de los recién nacidos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica? |
| 8 | ¿Se debe implementar neuromonitorización cerebral continua (como aEEG, EEG convencional con video), en comparación con la evaluación clínica convencional, en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica, para el inicio oportuno de tratamiento, detección temprana de convulsiones, orientar decisiones terapéuticas impactar positivamente en el neurodesarrollo a largo plazo? |
| 9 | ¿Cuáles son los criterios clínicos específicos para la ventilación mecánica invasiva o de soporte ventilatorio para reducir mortalidad en las primeras 72 horas de vida y complicaciones neurológicas, en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica que se encuentran en hipotermia terapéutica? |
| 10 | ¿Se debería usar la fluidoterapia restrictiva, en comparación con la fluidoterapia liberal, para reducir el riesgo de edema cerebral y mejorar desenlaces neurológicos, en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica? |
| 11 | ¿Se debería iniciar la hipotermia terapéutica entre las 6-12 horas de vida, en comparación con el inicio antes de las 6 horas de vida o sin hipotermia, para reducir la mortalidad y las secuelas neurológicas en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica? |
| 12 | ¿Se deben utilizar fármacos neuroprotectores (como eritropoyetina, melatonina, alopurinol, xenón, N-acetilcisteína, entre otros), en comparación con manejo convencional sin neuroprotectores, en recién nacidos con encefalopatía hipóxico- |

| N° | Pregunta |
|---|---|
| | isquémica leve, moderada o severa, para reducir la mortalidad y las secuelas neurológicas a mediano y largo plazo? |
| **Dimensión 4: Seguimiento y rehabilitación ambulatoria** | |
| 13 | ¿Deberían usarse registros e imágenes de evaluación neurológica (electroencefalograma (EEG), Resonancia magnética de cerebro) y escalas clínicas validadas (Hammersmith, escala abreviada de desarrollo, Escala INFANIB, Bailey) en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) en comparación con la evaluación clínica no estandarizada para mejorar la estratificación de riesgo, apoyar la toma de decisiones terapéuticas y realizar seguimiento? |
| 14 | ¿Qué equipo de salud debería incluir y con qué frecuencia se debería realizar el seguimiento de recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con secuelas por asfixia perinatal para mejorar el desarrollo neurológico, la funcionalidad, la calidad de vida, reducir la discapacidad y las hospitalizaciones? |
| 15 | ¿Debería implementarse estrategias de seguimiento o atención con intervención psicosocial y educación familiar (presenciales o virtuales), incluyendo consejería y acompañamiento continuo, en comparación con la atención estándar o intervenciones educativas aisladas, para recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥35 semanas)con secuelas por asfixia perinatal y sus familias/cuidadores, con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento, el desarrollo infantil, el bienestar familiar y la continuidad del seguimiento clínico? |

Fuente: elaboración GDG.

## 3.3 Definición y gradación de desenlaces

Se cuenta con un listado preliminar de desenlaces, construido a partir de búsquedas en la literatura científica y conceptos de expertos. Este listado fue elaborado sin conocer previamente la dirección, la significancia estadística o clínica, la magnitud de los efectos, ni la disponibilidad o calidad metodológica de la evidencia.

Una vez consolidado el listado, se procedió la gradación de la importancia de los desenlaces, siguiendo la metodología GRADE y el Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud vigente del IETS (11,12). Este proceso fue realizado por expertos clínicos, representantes pacientes y cuidadores, quienes valorarán cada desenlace de forma individual e independiente.

La evaluación se llevó a cabo utilizando una escala de 9 puntos (Tabla 3-3), en la cual los desenlaces serán clasificados en tres categorías: no importantes (puntajes 1 a 3), importantes, pero no críticos (puntajes 4 a 6) y críticos para la toma de decisiones (puntajes 7 a 9). Esta clasificación permitió identificar los desenlaces que serán incluidos en el perfil de evidencia y utilizados como base para la formulación de recomendaciones.

Tabla 3-3 Escala para la valoración de la importancia de los desenlaces según el sistema GRADE

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia) | | | Importantes, mas no críticos para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia*) | | | Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia) | | |

El desenlace fue clasificado en la categoría en la que alcanzó una votación igual o mayor al 80 % o en la que se obtuvo su mediana. Producto de este ejercicio, se incluyeron en la pregunta de investigación aquellos desenlaces clasificados como críticos y los desenlaces importantes más no críticos para la toma de decisiones; los desenlaces identificados como no importantes para la toma de decisiones fueron descartados del proceso de revisión.

## 3.4 Búsqueda y selección de guías de práctica clínica

Se realizó una revisión sistemática de literatura con el objetivo de identificar Guías de Práctica Clínica relacionadas con el alcance de la presente actualización, acorde a las recomendaciones dadas por la *"Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 3ra edición. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS); 2024"* (1). A continuación se describe en detalle el proceso metodológico llevado a cabo para esta revisión, los resultados se encuentran en el Anexo 2.

### 3.4.1 Fuentes de información

Se revisaron las siguientes fuentes de información: Bases de datos generales (Pubmed, EMBASE, LILACS); organismos recopiladores de GPC (*Agency for Healthcare Research and Quality, Guideline International Network*); organismos productores de GPC (*National Institute for Clinical Excellence-NICE, Scottish Intercollegiate Network-SIGN*); fuentes de información iberoamericanas (Guía Salud); y otras fuentes de información (Epistemonikos). Así mismo, se realizaron búsquedas por bola de nieve a partir de las referencias de las publicaciones encontradas o referenciadas por los expertos clínicos.

### 3.4.2 Estrategias de búsqueda

Los detalles de las estrategias de búsqueda utilizadas y sus resultados se presentan en el Anexo 2. El listado de las referencias bibliográficas obtenido por los distintos métodos descritos fue importado a un archivo del programa Zotero® versión de escritorio, donde se combinaron las referencias y se eliminaron las publicaciones duplicadas.

### 3.4.3 Criterios de inclusión

Se utilizaron como criterios de selección Guías de Práctica Clínica sobre asfixia perinatal, sin restricción de idioma.

### 3.4.4 Criterios de exclusión

Las razones de exclusión de las referencias fueron las siguientes:

- No se trataba de una GPC que utilizara Revisiones Sistemáticas de Literatura para la generación del cuerpo de evidencia.
- Se trataba de otro tipo de publicación diferente a GPC.
- Se encontraba desactualizada (más de 5 años de la fecha de búsqueda).

### 3.4.5 Proceso de tamización de referencias y selección de estudios

Se utilizó el software Rayyan® para la selección inicial de las referencias. Dos revisores de forma independiente realizaron la selección de guías por título y resumen. Las discrepancias se resolvieron por consenso y con la ayuda de un tercer revisor en los casos en los que no se logró acuerdo entre los dos revisores iniciales. Las referencias seleccionadas fueron revisadas en texto completo de forma independiente por parte de dos evaluadores. El número de referencias identificadas en la búsqueda de GPC se describe en el diagrama de flujo *PRISMA* (13) para cada una de las preguntas.

Las GPC seleccionadas en el paso anterior fueron valoradas con la herramienta 7 de la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (GM)* (14). Se tomó como criterio para "año de publicación" el utilizado en la estrategia de búsqueda inicial (año 2013 en adelante). Los demás criterios de la herramienta 7 fueron evaluados de forma independiente: coincidencia entre los alcances y objetivos de la guía evaluada y la presente guía, establecimiento de recomendaciones basadas en la evidencia, búsqueda de evidencia primaria replicable y descripción de un proceso de desarrollo y grupo desarrollador. Se excluyeron aquellas referencias que no cumplieron con uno o más de los criterios indicados en la herramienta 7.

### 3.4.6 Evaluación de calidad de guías de práctica clínica

Aquellas GPC que cumplieron con todos los criterios de la herramienta 7 fueron evaluadas en su calidad con el instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE), versión II (15) en forma independiente por parte de dos evaluadores. Se seleccionaron las GPC que cumplieron los criterios sugeridos por la Guía Metodológica: puntaje mayor al 60 % en los dominios de rigor metodológico e independencia editorial.

### 3.4.7 Extracción y síntesis de la evidencia

Las GPC que cumplieron con los criterios de la herramienta 7 y que superaron los criterios de rigor metodológico e independencia editorial según el instrumento AGREE II, fueron seleccionadas para extraer la información de sus RSL; este proceso implicó revisar si estas RSL contaban con la descripción completa de su metodología para hacer una evaluación de calidad. Si cumplían con estos criterios se hizo la extracción de la información siguiendo los mismos pasos de una RSL realizada *de novo*.

## 3.5 Revisiones sistemáticas de la literatura

Para responder las preguntas clínicas para las que no se emplearon las RSL identificadas en las GPC seleccionadas en el proceso anterior, se llevaron a cabo RSL *de novo:* de RSL en primer lugar; en caso de no encontrar RSL, de estudios primarios (ECA y estudios observacionales), en caso de no lograr dar respuesta a la pregunta se amplió la búsqueda por bola de nieve. La metodología especifica y resultados relacionados por cada pregunta, se detalla en los Anexos 4 a 18.

## 3.6 Formulación de las recomendaciones

A continuación, se describe el proceso realizado para elaborar cada recomendación, determinar su fuerza y direccionalidad y evaluar el grado de acuerdo de los expertos con cada una de las mismas.

### 3.6.1 Redacción de las recomendaciones

Para elaborar las recomendaciones se llevó a cabo el siguiente proceso:

1. Se construyeron los perfiles de evidencia para cada pregunta.
2. Se elaboraron los juicios correspondientes a los marcos Evidence to Decision (4,7) para cada una de las preguntas clínicas. Para esto se empleó la información reportada con respecto a estos marcos en revisiones sistemáticas específicas para identificar información de estos criterios, las GPC que fueron seleccionadas, la información aportada por los estudios seleccionados para responder las preguntas clínicas, la información aportada por los expertos clínicos, información de bases de datos nacionales (bases del INVIMA, de la Cuenta de Alto Costo (CAC),

CUPS, SISPRO) y se hicieron búsquedas adicionales de información sobre cada uno de los criterios en caso de no contar con información en alguna de estas fuentes.

3. La información correspondiente a efectividad y seguridad o exactitud en caso de pruebas diagnósticas y a los juicios EtD fue enviada y presentada a los especialistas clínicos con quien se analizó y se generó una propuesta de recomendación de novo preliminar y se determinó en los casos que aplicara, si las recomendaciones de la versión del 2013 se mantenia, se modificaba o se eliminaba, este análisis se hizo en conjunto con el equipo de metodólogos. Estas reuniones se denominaron espacios de prepanel.
4. Posterior al desarrollo de los prepaneles, se llevaron a cabo los paneles extendidos de votación de recomendaciones, estos se realizaron los usando la metodología RAND/UCLA (16) en la que se presentó nuevamente la evidencia recuperada, se analizó la propuesta de recomendación (resultado del prepanel) y gradación de su fuerza. A estas reuniones asistieron el GDG (expertos clínicos, expertos técnicos, representantes de pacientes, cuidadores), el ente gestor: MSPS, y otros expertos clínicos ajenos al GDG invitados.
5. Posterior a la redacción de la recomendación en su versión final por los miembros del panel, se realizó una votación para medir de forma objetiva el grado de acuerdo de los participantes con la recomendación y el grado de acuerdo entre ellos. Antes de cada sesión de discusión y votación de recomendaciones, el equipo de participación del IETS revisó los potenciales conflictos de intereses de los participantes, para actualizar la forma participación (posibilidad de voz o voto) de cada representante y asistente. La votación se realizó para cada una de las recomendaciones. Los criterios de acuerdo y el procedimiento en caso de desacuerdo se describen en el numeral 3.6.3. Aunque se propuso realizar máximo tres rondas de votación en casos de no tener consenso.

### 3.6.2 Gradación de la fuerza de las recomendaciones

Para determinar si las recomendaciones eran fuertes o condicionales se siguió la metodología GRADE (17,18) y se analizaron los juicios del marco EtD, la certeza en el balance riesgo beneficio, el beneficio neto y la contextualización de la evidencia al escenario local (19,20). Este proceso se desarrolló primero con el GDG cuando se generó la recomendación preliminar y posteriormente en los paneles del GDG. Para esto se tuvo en cuenta los criterios propuestos por el grupo GRADE (21): certeza en la evidencia, balance de beneficios y riesgos, beneficio neto, valoraciones y preferencias de los pacientes, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad. A continuación, se presentan los criterios incluidos en estos marcos; debe tenerse en cuenta que además del juicio se presentó, junto a cada uno de ellos, la evidencia de la investigación y las consideraciones adicionales que surgieron en los paneles preliminares, que se llevaron a cabo al interior de cada grupo:

Tabla 3-4 Marcos Evidence to Decision (EtD)

| Criterio | Pregunta orientadora | Juicio |
|---|---|---|
| Problema | ¿El problema constituye una prioridad? | • No<br>• Probablemente no<br>• Probablemente sí<br>• Sí<br>• Varía<br>• Desconocido |
| Exactitud de las pruebas | ¿Qué tan precisa es la prueba? (solo aplica en las preguntas de exactitud diagnóstica) | • Muy imprecisa<br>• Imprecisa<br>• Precisa<br>• Muy precisa<br>• Varía<br>• Desconocido |

| Criterio | Pregunta orientadora | Juicio |
|---|---|---|
| Efectos deseables | ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables? | • Trivial<br>• Pequeño<br>• Moderado<br>• Grande<br>• Varía<br>• Desconocido |
| Efectos no deseados | ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables? | • Trivial<br>• Pequeño<br>• Moderado<br>• Grande<br>• Varía<br>• Desconocido |
| Certeza en la evidencia | ¿Cuál es la certeza (calidad o confianza) del cuerpo de evidencia disponible sobre los efectos de las intervenciones? | • Muy baja<br>• Baja<br>• Moderada<br>• Alta<br>• No se incluyeron estudios |
| Valores y preferencias | ¿Existe incertidumbre o variabilidad en cómo los pacientes valoran los desenlaces de interés? | • Importante incertidumbre o variabilidad<br>• Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad<br>• Probablemente importante incertidumbre o variabilidad<br>• No importante incertidumbre o variabilidad |
| Balance de efectos | El balance entre los efectos deseados e indeseados, ¿favorece a la intervención o a la comparación? | • Favorece la comparación<br>• Probablemente favorece la comparación<br>• No favorece la intervención o el comparador<br>• Probablemente favorece la intervención<br>• Favorece la intervención<br>• Varía |

| Criterio | Pregunta orientadora | Juicio |
|---|---|---|
| | | • Desconocido |
| Recursos requeridos | ¿Cuál es la magnitud de los requerimientos de recursos (costos)? | • Costos grandes<br>• Costos moderados<br>• Costos y ahorros negligibles<br>• Ahorros moderados<br>• Ahorros grandes<br>• Varía<br>• Desconocido |
| Certeza en la evidencia de los recursos requeridos | ¿Cuál es la calidad de la evidencia sobre los requerimientos de recursos (costos)? | • Muy baja<br>• Baja<br>• Moderada<br>• Alta<br>• No se incluyeron estudios |
| Costo-efectividad | La relación costo-efectividad, ¿favorece a la intervención o a la comparación? | • Favorece la comparación<br>• Probablemente favorece la comparación<br>• No favorece la intervención o el comparador<br>• Probablemente favorece la intervención<br>• Favorece la intervención<br>• Varía<br>• No se incluyeron estudios |
| Equidad | ¿Cuál sería el impacto sobre la equidad? | • Reducida<br>• Probablemente reducida<br>• Probablemente no impacta<br>• Incrementada<br>• Varía<br>• Desconocido |
| Aceptabilidad | ¿Es aceptable la intervención para los grupos de interés clave? | • No<br>• Probablemente no<br>• Probablemente sí<br>• Sí<br>• Varía |

| Criterio | Pregunta orientadora | Juicio |
|---|---|---|
| | | • Desconocido |
| Factibilidad | ¿Es factible implementar la intervención? | • No<br>• Probablemente no<br>• Probablemente sí<br>• Sí<br>• Varía<br>• Desconocido |

Fuente: elaborado a partir de (7).

En el documento de la guía el criterio *problema* se analiza dentro de antecedentes, los demás criterios se incluyen en el apartado *"Marco de la evidencia a la decisión (EtD)".* De esta manera esta guía presenta cuatro tipos de recomendaciones, tal como se muestran en la Tabla 3-5.

Tabla 3-5 Fuerza de las recomendaciones

| Fuerza | Dirección | Significado |
|---|---|---|
| Fuerte | A favor | Los beneficios de la intervención superan claramente los efectos indeseables. |
| Condicional | A favor | Los beneficios de la intervención probablemente superan los efectos indeseables. |
| Fuerte | En contra | Los efectos indeseables superan claramente los beneficios de la intervención. |
| Condicional | En contra | Los efectos indeseables de la intervención probablemente superan los beneficios. |

Fuente: tomado y modificado a partir de (1).

La fuerza de la recomendación tiene significados diferentes dependiendo a quien van dirigidas como se muestra en la Tabla 3-6.

Tabla 3-6 Implicaciones de la fuerza de la recomendación

| Dirigido a: | Recomendación fuerte | Recomendación débil o condicional |
|---|---|---|
| **Pacientes** | La mayoría de las personas en esta situación desearía el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo haría. | La mayoría de las personas en esta situación desearían el curso de acción sugerido, pero muchas no. |
| **Clínicos** | La mayoría de los pacientes deben recibir el curso de acción recomendado. | Debe reconocer que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes, y que debe ayudar a cada paciente a llegar a una decisión de manejo consistente con sus valores y preferencias. |
| **Formuladores de políticas** | La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones. | La formulación de políticas requerirá un debate sustancial y la participación de muchos interesados. |

Fuente: tomado y modificado a partir de (17).

Aunque a mayor certeza en la evidencia (alta o moderada) aumenta la probabilidad de que una recomendación sea calificada como fuerte, existen unas situaciones paradigmáticas en las que resultan recomendaciones fuertes a pesar de la baja calidad de la evidencia (18,22), como se describen en la

Tabla 3-7.

Tabla 3-7 Situaciones en las que se pueden plantear recomendaciones fuertes a pesar de la baja calidad de la evidencia

| Situación | Certeza en la evidencia para beneficios | Certeza en la evidencia para daños | Dirección y fuerza |
|---|---|---|---|
| Baja certeza en la evidencia sugiere un beneficio en una situación que amenaza la vida | Baja o muy baja | Muy baja a alta | Fuerte a favor |
| Baja certeza en la evidencia sugiere un beneficio y alta certeza sugiere daño o un costo muy alto | Baja o muy baja | Alta o moderada | Fuerte en contra |
| Baja certeza en la evidencia sugiere equivalencia de dos alternativas, pero alta certeza indica menos daño en alguna de las alternativas | Baja o muy baja | Alta o moderada | Fuerte a favor de la intervención con menos daño |
| Alta certeza en la evidencia sugiere equivalencia de dos alternativas y baja certeza sugiere daño en alguna de las alternativas | Alta o moderada | Baja o muy baja | Fuerte a favor de la intervención con menos daño |
| Alta certeza sugiere beneficios modestos y baja/muy baja certeza sugiere la posibilidad de daños catastróficos. | Alta o moderada | Baja o muy baja | Fuerte en contra |

Fuente: elaborado a partir de (18,22).

### 3.6.3 Votación de las recomendaciones

La votación se realizó con el propósito de medir el grado de acuerdo de los participantes en el panel, para lo cual se empleó una escala de 9 puntos (desde totalmente en desacuerdo hasta totalmente de acuerdo), presentada a los participantes por medio de formularios de Google.

Se definió acuerdo si el 80 % de los votantes asignaba puntuaciones entre 7 y 9 o si la mediana y su IC 95 % estaban entre 7 y 9; en caso de no cumplirse alguno de estos dos criterios o si el 80 % de los votantes asignaba puntuaciones entre 4 y 6 o el IC 95 % se encontraba entre 4 y 6, se realizó una segunda sesión de discusión junto con una nueva votación, permitiéndose máximo tres rondas de votación. En el anexo 3 se presentarán los resultados de las respectivas votaciones.

## 3.7 Incorporación de la perspectiva de los pacientes

Los representantes de los pacientes y cuidadores se eligieron a partir de un proceso de votación entre ellos. Participaron en distintos momentos del desarrollo de la guía: durante la generación de las preguntas y la calificación de los desenlaces; en la elaboración de las recomendaciones asistiendo y haciendo parte de las discusiones y del proceso de votación para aprobar las recomendaciones; en la revisión y aprobación de la guía para pacientes. Así mismo, durante la discusión de la evidencia para emitir los juicios en los criterios del marco EtD se incorporó específicamente la perspectiva de los pacientes, recuperando y motivando la participación sobre sus valores y preferencias y aceptabilidad de las intervenciones. También se incluyó la perspectiva de los pacientes y las sociedades representantes por medio del análisis de sus opiniones y comentarios en las sesiones de divulgación.

## 3.8 Evaluación por pares externos

La guía fue sometida a una revisión por pares externos quienes realizaron una declaración de intereses con el fin de evitar conflictos con el interés primario de la guía y de darle transparencia al proceso de validación social y metodológica de las recomendaciones formuladas.

El proceso de revisión se realizó con el propósito de evaluar la calidad metodológica de la GPC y recibir retroalimentación orientada a la mejoría de la presentación de la GPC y por lo tanto a la facilitación de su proceso de implementación. Por lo tanto, la evaluación implicó la aplicación de la herramienta AGREE por parte de los evaluadores de manera independiente (Ver Anexo 21).

## 3.9 Participación de los implicados

Para garantizar la inclusión y participación de los grupos interesados, se dispuso de múltiples escenarios: fueron invitados a ser parte del GDG; en las reuniones de socialización, se estimuló la participación de los grupos interesados haciendo invitaciones específicas; se creó un micro sitio de internet en la página del IETS en el que se publicó el documento de alcance con el fin de obtener retroalimentación de los grupos de interés sobre los contenidos de la guía mediante la modalidad con voz pero sin voto; como se mencionó en el apartado 3.7 la perspectiva de los pacientes fue tenida en cuenta en distintos momentos del desarrollo de la guía.

## 3.10 Procesos de Socialización

Con el fin de conocer y valorar las observaciones y opiniones de los diferentes actores del sistema y grupos de interés se realizó la publicación en página web del IETS (micrositio de la GPC) y del Ministerio de Salud y Protección Social, del documento de alcance, objetivos y preguntas de la GPC, con espacios para recepción de habilitados durante 15 días hábiles para cada una de las publicaciones. Los comentarios fueron recogidos Herramienta: Formato de opinión.

Además, una vez obtenida la versión preliminar de la GPC se realizarán procesos de socialización presencial y en página web para recibir comentarios de todos los actores y de la sociedad civil. La convocatoria se realizará mediante la identificación de actores interesados, invitaciones directas, difusión en página web del IETS y redes sociales, con el fin de garantizar la asistencia a los mismos. Se realizará un momento de socialización sincrónica tipo webinar y la sesión será transmitida por la plataforma YouTube (Ver Anexo 1).

## 3.11 Referencias

1. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Ministerio de Salud y Protección Social (Financiador). Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 3ra edición. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS); 2024.

2. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano. Guía metodológica en Internet. Edición 1ª. 2017;

3. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):383-94.

4. Moberg J, Oxman AD, Rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, Flottorp S, et al. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. Health Res Policy Syst. 2018;16(1):45.

5. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ. junio de 2016;353:i2016.

6. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G, et al. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. J Clin Epidemiol. 2016;76:89-98.

7. Li SA, Alexander PE, Reljic T, Cuker A, Nieuwlaat R, Wiercioch W, et al. Evidence to Decision framework provides a structured «roadmap» for making GRADE guidelines recommendations. J Clin Epidemiol. diciembre de 2018;104:103-12.

8. Rehfuess EA, Stratil JM, Scheel IB, Portela A, Norris SL, Baltussen R. The WHO-INTEGRATE evidence to decision framework version 1.0: integrating WHO norms and values and a complexity perspective. BMJ Glob Health. 2019;4(Suppl 1).

9. O'Neill J, Tabish H, Welch V, Petticrew M, Pottie K, Clarke M, et al. Applying an equity lens to interventions: Using PROGRESS ensures consideration of socially stratifying factors to illuminate inequities in health. J Clin Epidemiol. enero de 2014;67(1):56-64.

10. Welch V, Petkovic J, Jull J, Hartling L, Klassen T, Kristjansson E, et al. Chapter 16: Equity and specific populations. En: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Welch V, editores. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 62 (updated February 2021). Cochrane; 2021.

11. Estrada-Orozco K, Cortés-Muñoz A, León E, Osorio K, Ospina-Lizarazo N, Pinilla M, Segura D, Sierra-Matamoros F. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. 2.a ed. Bogotá D.C., Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2022.

12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. abril de 2011;64(4):395-400.

13. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Journal of clinical epidem.

14. Ministerio de Salud y Protección Social. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, Colciencias. 2014. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano.

15. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2010 De.

16. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. RAND Corporation PP - Santa Monica, CA; 2001.

17. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol. julio de 2013;66(7):719-25.

18. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol. julio de 2013;66(7):726-35.

19. Hultcrantz M, Mustafa RA, Leeflang MMG, Lavergne V, Estrada-Orozco K, Ansari MT, et al. Defining ranges for certainty ratings of diagnostic accuracy: a GRADE concept paper. J Clin Epidemiol. 2020;117:138-48.

20. Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. J Clin Epidemiol. 2017;87:4-13.

21. Alper BS, Oettgen P, Kunnamo I, Iorio A, Ansari MT, Murad MH, et al. Defining certainty of net benefit: a GRADE concept paper. BMJ Open. junio de 2019;9(6):e027445.

22. Alexander PE, Brito JP, Neumann I, Gionfriddo MR, Bero L, Djulbegovic B, et al. World Health Organization strong recommendations based on low-quality evidence (study quality) are frequent and often inconsistent with GRADE guidance. J Clin Epidemiol. abril de 2016;72:98-106.

# 4. Dimensión 1: Sospecha y diagnóstico de la asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica

## 4.1 Pregunta clínica 1

¿Se deberían usar estrategias de evaluación que incluyan criterios clínicos y bioquímicos (criterios anteparto e intraparto, pruebas de bienestar fetal, Apgar al minuto, 5 minutos y 10 minutos, necesidad de reanimación prolongada, pH ≤ 7,1, lactato en sangre de cordón umbilical y déficit de base) para el diagnóstico y clasificación de la asfixia perinatal, en comparación con el uso de un solo criterio o la evaluación clínica sin parámetros bioquímicos, en recién nacidos evaluados al nacer o en las primeras horas de vida con sospecha asfixia perinatal?

### 4.1.1 Antecedentes

En la actualidad, no existe una definición única de asfixia perinatal (AP), su caracterización varía según el enfoque clínico, fisiopatológico o epidemiológico. Algunas definiciones son generales y hacen referencia al compromiso respiratorio al nacer. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como la "incapacidad del recién nacido para iniciar y mantener la respiración espontánea al nacer". El consenso de expertos de la Asociación Colombiana de Neonatología (ASCON) la describe clínicamente como "la falla en iniciar o sostener la respiración espontánea al nacer, con hipoxemia e hipercapnia progresivas que llevan a acidosis", e incluso se ha definido como "una condición

fisiológica en recién nacidos como resultado de una discrepancia prolongada entre la demanda y el suministro de oxígeno" (1).

Ambalavanan y col. (2006) (2) desarrollaron y validaron dos modelos predictivos para estimar el riesgo de muerte o discapacidad neurológica moderada a severa entre los 18-22 meses en recién nacidos con asfixia perinatal (AP), utilizando información disponible en las primeras seis horas de vida. El primero consistió en un modelo que incluyó postura, actividad espontánea, Apgar a los 5 minutos, déficit de base y antecedentes maternos de hipertensión o preeclampsia. Este modelo mostró una buena capacidad discriminativa área bajo la curva AUC = 0,85, con una sensibilidad del 84 % y especificidad del 70 %. Permitió estratificar a los neonatos en categorías de riesgo útil para la toma de decisiones clínicas, incluyendo aquellos con buen pronóstico sin tratamiento, beneficio probable de hipotermia o mal pronóstico incluso con intervención. El segundo modelo identificó umbrales clínicamente relevantes como un pH de cordón ≤ 6,7 o ausencia de actividad espontánea, alcanzando una sensibilidad del 94 % y especificidad del 68 %. Ambos enfoques superaron el desempeño del examen clínico precoz, reforzando el valor de integrar variables clínicas objetivas en herramientas estructuradas que apoyen la toma de decisiones terapéuticas tempranas.

Diversos estudios recientes han evaluado el valor diagnóstico de estrategias que integran criterios clínicos y bioquímicos en el periodo neonatal temprano para mejorar la identificación de la AP y la enfermedad hipóxico-isquémica EHI. Haiju y col. (2008) evaluaron recién nacidos a término divididos en tres grupos (control, distrés fetal agudo y crónico) para analizar el valor diagnóstico del lactato y los eritrocitos nucleados (NRBC) en sangre de cordón. Encontraron que para la predicción de EHI un lactato ≥ 4,25 mmol/L tuvo una sensibilidad del 94,4 % y especificidad del 86,6 %, mientras que un recuento de NRBC ≥ 15/100

leucocitos alcanzaron una sensibilidad del 100 % y especificidad del 73,2 %. La combinación de ambos marcadores aumentó la especificidad al 96 %, con un AUC de 0,982, superando el rendimiento del pH umbilical solo (AUC = 0,933). Además, valores elevados de ambos marcadores se asociaron con un mayor grado de compromiso neurológico y con puntuaciones más bajas en el desarrollo mental y psicomotor evaluado a los 24 meses. Estos hallazgos respaldan el valor diagnóstico y pronóstico de la combinación de marcadores celulares y metabólicos en sangre de cordón, sugiriendo un mejor rendimiento respecto a los indicadores tradicionales como el pH, y proponen su utilidad para clasificar precozmente la gravedad de la EHI en el marco de las primeras 6 horas de vida como ventana terapéutica (3).

El seguimiento a largo plazo de recién nacidos con AP también ha permitido validar la utilidad de marcadores clínicos y bioquímicos. En una cohorte con evaluación a los 24 meses los investigadores encontraron que el puntaje de Apgar < 7 a los 5 minutos, los niveles bajos de pH, la acidosis metabólica severa y la necesidad de ventilación mecánica se asociaron significativamente con mortalidad y alteraciones del neurodesarrollo. Estos hallazgos descritos por Boskabadi (2015), refuerzan la importancia de una clasificación precisa desde el nacimiento, que permita seleccionar tempranamente a los candidatos a terapias neuro protectoras y estructurar planes de seguimiento individualizado (4).

Por otra parte, diversos autores y consensos han propuesto definiciones operativas basadas en criterios clínicos o bioquímicos, útiles para fines diagnósticos o de inclusión en estudios, es el caso de Locatelli y col. (2020), quienes definen la AP como "la presencia de al menos una de las siguientes características en un recién nacido: puntaje de Apgar a los 10 minutos ≤ 5, necesidad de reanimación > 10 minutos, acidosis metabólica (pH ≤ 7,0 o exceso

de base ≤ −12 mmol/L en arteria umbilical o dentro de la primera hora de vida)" (5). El mismo consenso de ASCON propone como definición bioquímica la existencia de un intercambio gaseoso alterado por interrupción del flujo placentario, evidenciado por un pH arterial umbilical < 7,15 en la primera hora de vida, considerado como acidemia fetal severa, con riesgo aumentado de daño neurológico (6). Aoki y col. (2021) plantean una definición operativa basada en la presencia de uno o más de los siguientes hallazgos: pH < 7,0, déficit de base ≥ 16 mmol/L, Apgar ≤ 5 a los 10 minutos o necesidad de ventilación asistida iniciada al nacer y mantenida por al menos 10 minutos (7).

La AP de acuerdo a la OMS en el año 2018 es una de las principales causas de morbimortalidad neonatal a nivel mundial, responsable del 24 % de las muertes neonatales y considerada la tercera causa de mortalidad en menores de 5 años (11 %) (8). Esta carga es alta en contextos con recursos limitados, donde las condiciones para su prevención, detección y manejo oportuno son más precarias. La detección temprana representa un desafío clínico importante, debido a la heterogeneidad de factores de riesgo y criterios diagnósticos involucrados; en este contexto, ha cobrado relevancia el uso de estrategias que integren criterios clínicos y bioquímicos en las distintas fases del proceso perinatal, con el propósito de mejorar la precisión diagnóstica y orientar intervenciones oportunas.

Parker y col. (2018) (9) analizaron una cohorte retrospectiva de 44 573 nacimientos a término en una red hospitalaria integrada de los Estados Unidos, con el objetivo de identificar factores clínicos asociados al desarrollo de EHI. En el modelo multivariado, los factores con mayor asociación fueron los eventos centinela, como la ruptura uterina, desprendimiento de placenta y prolapso de cordón (RR: 16,1; IC 95 %: 8,4 a 33,0) y la corioamnionitis clínica (RR: 5,2; IC 95 %: 2,7 a 9,9). Estos factores estuvieron presentes en el 64 % de los casos.

Además, en un análisis secundario que excluyó los casos con eventos centinela, basado en regresión multivariada, se identificaron como factores antenatales relevantes la edad materna avanzada (≥ 35 años; RR: 2,5; IC 95 %: 1,1 a 5,6) y las infecciones urinarias durante el embarazo (RR: 2,6; IC 95 %: 1,0 a 6,5). Estos hallazgos refuerzan la contribución de factores antenatales e intraparto en el riesgo de asfixia perinatal y sugieren que su integración en modelos clínicos estructurados podría permitir intervenciones más oportunas, especialmente en gestantes inicialmente clasificadas como de bajo riesgo.

Este tipo de estrategias resulta útil donde el acceso a tecnología avanzada o biomarcadores especializados es limitado, un ejemplo de este enfoque es el descrito por Tesfa y col. (2022), realizado en hospitales del sur de Etiopía, que desarrolló y validó un modelo clínico para predecir la asfixia perinatal a partir de características maternas y neonatales accesibles en la práctica rutinaria, mediante una cohorte prospectiva y a partir de un modelo de regresión logística multivariado identificaron seis predictores independientes: ruptura prematura de membranas, aspiración de meconio, malposición fetal, trabajo de parto prolongado, prematuridad y cordón nucal ajustado. Estos factores se integraron en un puntaje de riesgo simple (0 a 7 puntos), en el cual una puntuación ≥ 2 indicó alto riesgo de AP, con un excelente desempeño discriminativo (AUC = 88,6 %; IC 95 %: 84,6 a 92,2 %) y una alta capacidad de clasificación de riesgo (sensibilidad 78,9 %; especificidad 83,3 %). Este tipo de modelos representa un importante potencial como herramienta para la identificación temprana de neonatos en riesgo de AP en contextos con recursos limitados (10).

Desde un enfoque computacional, Ribeiro y col. (2023) desarrollaron modelos predictivos de AP mediante el uso de aprendizaje automático, combinando variables clínicas con características extraídas de registros cardiotocográficos. Estos registros, que incluyen la frecuencia cardíaca fetal (FCF) y las

contracciones uterinas durante el trabajo de parto, permiten analizar patrones fisiológicos relevantes como desaceleraciones prolongadas o el número de aceleraciones. Se aplicaron modelos de regresión logística y redes bayesianas. El modelo basado en el índice de compresión (CR2), una medida no lineal que refleja la complejidad de la señal cardiotocográfica mostró un mayor rendimiento. Este modelo alcanzó un área bajo la curva (AUC) del 94,9 %, lo que sugiere una importante capacidad discriminativa. Los resultados apoyan el uso potencial de modelos de aprendizaje automático para la detección precoz de la AP, especialmente cuando se incorporan medidas avanzadas de variabilidad fetal. No obstante, su aplicación e implementación requiere personal capacitado en procesamiento de señales y análisis computacional, así como sistemas adecuados para su implementación. Además, estos modelos deben validarse externamente en poblaciones diversas, dado que su rendimiento puede estar condicionado al contexto específico en el que son desarrollados (11).

En conjunto, la evidencia sugiere que los modelos estructurados que integran variables antenatales, intraparto y criterios bioquímicos superan la capacidad predictiva de la evaluación clínica no estructurada o del uso aislado de uno o pocos criterios para identificar neonatos con asfixia perinatal y clasificar la gravedad de esta. Factores como la edad materna avanzada, la primigestante, ciertas condiciones médicas maternas (hipotiroidismo, diabetes gestacional, obesidad), antecedentes obstétricos adversos y la exposición a sustancias psicoactivas durante el embarazo parecen ser factores predictores antenatales consistentes. Entre los factores intraparto, destacan los eventos centinela, la presencia de líquido meconial y el prolapso del cordón. Estos elementos, al ser integrados con parámetros clínicos y bioquímicos en el neonato como el Apgar, el pH, el lactato, o el déficit de base, podrían permitir una mejor estratificación del riesgo y diagnóstico oportuno de la AP, facilitando el inicio oportuno de intervenciones neuro protectoras como la hipotermia terapéutica.

En la versión de 2013 de esta guía (12), se evaluaron seis estrategias de manejo postnatal para recién nacidos con sospecha de AP mediante un modelo formal de decisiones, concluyendo que la medición del pH en sangre arterial de cordón umbilical era la alternativa con mayor utilidad. Esta recomendación se fundamentó en la precisión diagnóstica del pH como único criterio bioquímico, desestimando el uso rutinario del lactato de cordón por su baja utilidad adicional, mayor costo y limitada disponibilidad. No obstante, la pregunta original combinaba elementos de tamización, diagnóstico y manejo inicial, lo cual dificultaba su abordaje sistemático.

Esta actualización, propone reformular dicha pregunta con un enfoque específico en la sospecha y en el diagnóstico, diferenciándola de procesos de manejo o vigilancia clínica posterior, que serán tratados en otra sección. Además, desde 2013 ha surgido evidencia que respalda el uso de modelos integrados que combinan variables anteparto, intraparto y neonatales tempranas, incluyendo parámetros clínicos como el puntaje de Apgar persistente y biomarcadores como el pH, el lactato o el déficit de base, los cuales permiten mejorar la precisión diagnóstica, reducir la clasificación errónea y orientar de forma más oportuna la toma de decisiones clínicas en las primeras horas de vida. Si bien algunos modelos han mostrado desempeños prometedores tanto en entornos clínicos como computacionales, su generalización aún requiere validación externa y adaptación a los contextos asistenciales donde se pretende aplicar.

### 4.1.2 Recomendaciones pregunta 1

Las recomendaciones marcadas con una llave ( ) son las recomendaciones consideradas prioritarias para el proceso de implementación.

**Recomendación 1**

Se sugiere considerar los siguientes factores antenatales como condiciones de riesgo aumentado para asfixia perinatal ya que su identificación oportuna permite implementar estrategias preventivas y optimizar el manejo intraparto:

- Alteraciones de placenta (desprendimiento prematuro de placenta y placenta previa)
- Condiciones maternas preexistentes o del embarazo:
    - Factores sociodemográficos (bajo nivel educativo y residir en zonas rurales)
    - Factores clínicos (anemia materna, embarazos gemelares, diabetes gestacional, obesidad, preeclampsia, hipertensión crónica, hemorragia anteparto, edad materna avanzada (> 35 años), primigestante, controles prenatales insuficientes, ruptura prematura de membranas)

**Certeza en la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯
**Fuerza de la recomendación:** Condicional a favor

**Recomendación 2**

Se sugiere considerar los siguientes factores intraparto como condiciones de riesgo aumentado para asfixia perinatal, para su evaluación y registro sistemático durante el trabajo de parto:

- Parto distócico
- Presencia de meconio
- Alteraciones de cordón
- Trabajo de parto prolongado
- Presentación de fetal anormal
- Parto instrumentado y / o asistido
- Parto inducido
- Parto por cesárea
- Contracciones uterinas > de 4 en 10 minutos
- Sufrimiento fetal

**Certeza en la evidencia**: Muy baja ⊕◯◯◯
**Fuerza de la recomendación**: Condicional a favor

**Recomendación 3**

Se sugiere considerar en la cardiotocografía los patrones de variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal anormales (zigzag o sinusoidal, saltatorio, categoría II/III) como factor pronóstico de asfixia perinatal.

**Certeza en la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯

**Fuerza de la recomendación:** Condicional a favor

**Recomendación 4**

Se sugiere realizar el diagnóstico de asfixia perinatal, mediante la evaluación combinada del Apgar a los 5 minutos < 5, pH < 7,20, déficit de base ≥ 12–16 mmol/L y la necesidad reanimación prolongada mayor a 10 minutos, en los casos en que esté disponible se puede tener en cuenta el lactato > 7 mmol/L.

**Certeza en la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯
**Fuerza la recomendación:** Condicional a favor

**Consideración adicional:**
Ninguno de los parámetros propuestos, evaluado de manera aislada, presenta una exactitud diagnóstica suficiente para confirmar o descartar la asfixia perinatal. Cada uno de estos parámetros evalúa dimensiones parciales del compromiso hipóxico-isquémico, tales como el estado clínico inmediato, las alteraciones del equilibrio ácido-base o la respuesta a la reanimación; por lo tanto, se establece que su interpretación debe realizarse de manera integrada y contextualizada. En consecuencia, el diagnóstico se fundamenta en la convergencia de hallazgos clínicos y bioquímicos, junto con la evaluación de la evolución neonatal temprana, evitando la toma de decisiones basada en un único marcador.

Se establece que la presencia de tres o más concurrentes permite clasificar el caso como diagnóstico probable, mientras que la concurrencia de cuatro criterios clínicos y bioquímicos, o de combinaciones equivalentes en ausencia de medición de lactato, incrementa la probabilidad post-test a valores

cercanos al 98–99 %, compatibles con un diagnóstico altamente probable o confirmatorio, siempre en el contexto de la evolución clínica del recién nacido.

**Justificación**

El panel consideró que el problema es de alta prioridad debido a que la asfixia perinatal representa una de las principales causas de muerte neonatal y de discapacidad neurológica a largo plazo en recién nacidos, contribuye al 24 % de las causas principales de mortalidad neonatal, con una prevalencia entre 0,5 % y 1,0 % en neonatos a término (13). Dada la alta carga de morbimortalidad asociada a la asfixia perinatal (AP), la identificación y vigilancia de criterios pronósticos y diagnósticos resulta esencial para alertar oportunamente el riesgo, intensificar la monitorización clínica y adoptar medidas terapéuticas precoces que reduzcan las secuelas neurológicas y mejoren los desenlaces.

Respecto a la vigilancia de los criterios pronósticos se consideró de alta prioridad debido al impacto clínico y pronóstico de la AP, así como al riesgo significativo de secuelas neurológicas, incluida la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI). La detección temprana del riesgo permite intensificar la vigilancia clínica y metabólica desde el anteparto y el intraparto, favoreciendo intervenciones oportunas que pueden prevenir o reducir la aparición de EHI y otras secuelas neurológicas.

La identificación inadecuada o tardía de criterios anteparto, intraparto o del perfil biofísico puede afectar negativamente el pronóstico neonatal. En particular, los falsos negativos retrasan la identificación de recién nacidos en riesgo, retrasan la implementación de medidas terapéuticas inmediatas y aumentan la probabilidad de daño neurológico irreversible. En contraste, la detección oportuna permite iniciar medidas de soporte, referir con prioridad a

centros de mayor complejidad y orientar el seguimiento neurológico especializado.

En relación con valores y preferencias, los criterios pronósticos anteparto e intraparto y los parámetros del perfil biofísico son altamente valorados tanto por los padres como por los profesionales de la salud. Existe consenso sobre la importancia de la detección temprana para mejorar el pronóstico y reducir complicaciones a largo plazo.

Respecto al balance de efectos, el panel identificó que los beneficios de una detección temprana y precisa superan los posibles daños, entre ellos los falsos positivos o las limitaciones logísticas para obtener algunos parámetros en todos los niveles de atención. La identificación de criterios anteparto, intraparto y del perfil biofísico pronósticos de asfixia perinatal mejora la detección de recién nacidos en riesgo, disminuye la mortalidad y optimiza el pronóstico neurológico, lo que constituye un balance riesgo-beneficio claramente favorable.

El balance riesgo-beneficio es favorable, ya que la identificación de criterios anteparto, intraparto y de perfil biofísico pronósticos de asfixia perinatal mejoran la detección temprana, reduce la mortalidad y optimiza el pronóstico neurológico, superando los riesgos de falsos positivos o limitaciones logísticas. Por lo tanto, el panel concluyó que la detección temprana de criterios anteparto, intraparto y de perfil biofísico constituye una intervención valiosa y recomendable para optimizar el pronóstico neonatal.

La evidencia disponible sugiere que ninguna prueba aislada (Apgar, pH, lactato, déficit de base o necesidad de reanimación prolongada) tienen una buena exactitud para diagnosticar AP, con un amplio rango de sensibilidad (0,4–0,8) y especificidad alta (0,50–0,98), que combinadas incrementa la

exactitud post test > 95 % en caso de ser todas positivas o anormales, se diseñó un modelo donde se proyectaron las implicaciones en falsos positivos y falsos negativos. El objetivo en el desarrollo y aplicación de las intervenciones se centra en la reducción de los falsos negativos, estableciendo un umbral de probabilidad superior al 90 % en la prueba post test, valores alcanzados al aplicar Apgar, pH, déficit de base, lactato y/o reanimación y así guiar intervenciones inmediatas (monitorización neurológica, derivación a unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN) e inicio de hipotermia) y reduciéndose a menos del 1 % la probabilidad cuando las pruebas no salen alteradas de manera combinada.

La identificación diagnóstica oportuna es fundamental para orientar intervenciones críticas en las primeras horas de vida y para establecer el pronóstico inicial. La estrategia diagnóstica evaluada basada en la combinación de Apgar a los 5 minutos < 5, pH < 7,20, déficit de base ≥ 12–16 mmol/L y la necesidad de reanimación prolongada; y, cuando está disponible, lactato > 7 mmol/L, cuenta con respaldo fisiopatológico y clínico sólido, dado que cada uno de estos parámetros refleja de manera complementaria la depresión cardiorrespiratoria, la acidosis metabólica y la severidad de la hipoxia-isquemia en el recién nacido.

La evidencia disponible muestra que el uso conjunto de estos criterios mejora la capacidad de identificar neonatos con compromiso hipóxico significativo en comparación con el uso aislado de cualquiera de ellos. En estudios observacionales y de validación clínica, los parámetros combinados presentan una alta especificidad para confirmar asfixia perinatal y una sensibilidad moderada, con certeza de la evidencia moderada, afectada por limitaciones metodológicas en algunos estudios y variabilidad en los puntos de corte utilizados.

El resultado de estas pruebas tiene consecuencias importantes en la toma de decisiones, ya que permite identificar oportunamente a los recién nacidos que pueden beneficiarse de intervenciones como la hipotermia terapéutica, una vigilancia neurológica más estricta y la remisión inmediata a centros de mayor complejidad. Además, facilita la comunicación del riesgo con las familias y orienta decisiones sobre seguimiento clínico y neurodesarrollo. El vínculo entre la estrategia diagnóstica y la toma de decisiones clínicas es claro, pues los parámetros incluidos son predictores consistentes de desenlaces clínicos relevantes.

En cuanto al balance de efectos, los beneficios de un diagnóstico más preciso superan ampliamente los posibles daños, los cuales son mínimos, dado que las pruebas incluidas son de uso rutinario, no invasivas (Apgar, reanimación), o implican procedimientos ya recomendados en la atención inmediata del recién nacido (gasometría de cordón, medición de lactato cuando está disponible). Desde la perspectiva de valores y preferencias, las familias otorgan alta importancia a un diagnóstico claro y oportuno, y existe baja variabilidad en estas preferencias.

La implementación de esta estrategia diagnóstica es factible en la mayoría de los centros que atienden recién nacidos, ya que requiere pruebas ampliamente disponibles y estandarizadas. El requerimiento de medición de lactato podría limitarse a centros con mayor capacidad, aunque su uso se considera un complemento y no un requisito indispensable. La aceptabilidad entre profesionales es alta, dada la amplia integración histórica de estos criterios en la práctica clínica.

En síntesis, el panel concluyó que el balance entre beneficios y daños es claramente favorable, la certeza de la evidencia es moderada, y el uso

combinado de estos parámetros mejora la precisión diagnóstica y la toma de decisiones en el cuidado neonatal. Por lo tanto, se emite una recomendación a favor del uso combinado del Apgar a los 5 minutos < 5, pH < 7,20, déficit de base ≥ 12–16 mmol/L, necesidad de reanimación prolongada y, cuando se disponga, lactato > 7 mmol/L, como estrategia diagnóstica integral de asfixia perinatal. Idealmente las muestras se toman de la arteria umbilical.

La certeza global de la evidencia sobre la exactitud de Apgar, pH, lactato, déficit de base y reanimación para diagnosticar asfixia perinatal es baja, dado que los estudios disponibles son observacionales con riesgo de sesgo, heterogeneidad en puntos de corte e imprecisión en las estimaciones.

| **Dominio EtD** | **Juicio** |
|---|---|
| Problema prioritario | Sí |
| Exactitud de la prueba | Exacta (combinación de parámetros) |
| Efectos deseables | Grandes |
| Efectos no deseables | Triviales |
| Certeza en la evidencia | Muy baja |
| Valores y preferencias | No importante incertidumbre o variabilidad |
| Balance de los efectos | Favorece la intervención |
| Recursos requeridos | Ahorros grandes |
| Certeza en la evidencia del uso de recursos | Muy baja |
| Costo-efectividad | No se incluyeron estudios |
| Equidad | Incrementada |
| Aceptabilidad | Sí |
| Factibilidad | Sí |

### 4.1.3 Identificación de la evidencia

Se buscaron revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) en bases de datos electrónicas y fuentes secundarias, encontrando 208 registros, eliminando los duplicados se registraron un total de 205 artículos. Estos registros fueron sometidos a un proceso de tamizaje que consistió en revisar sus títulos y resúmenes en su totalidad, de éstos, se excluyeron 199 registros. Luego se procedió a examinar el texto completo de 6 estudios, de los cuales se excluyeron 3. El proceso de RSL llevada a cabo para esta pregunta, se detalla en el Anexo 4. Como resultado, se incluyó un total de 3 RSL enfocadas en evaluar factores anteparto e intraparto relacionados con asfixia perinatal.

Posteriormente, y de manera complementarias a las revisiones identificadas, se realizó la búsqueda de estudios primarios en bases de datos electrónicas y fuentes secundarias, identificándose 7 412 registros. Tras la eliminación de duplicados, quedaron 6 889 artículos. El tamizaje se efectuó mediante la revisión de títulos y resúmenes, lo que permitió excluir 6 349 registros. En consecuencia, 512 estudios fueron seleccionados para evaluación en texto completo; de estos, 164 no se encontraban disponibles. Se procedió entonces con la lectura completa de los 348 estudios restantes, excluyéndose 206: 115 por no corresponder al tipo de intervención, 31 por no ajustarse al tipo de publicación, 27 por no evaluar el desenlace de interés, 19 por no incluir la población objetivo, 8 por tipo de estudio no pertinente, 4 por estar ya incluidos en las revisiones sistemáticas y 2 por presentar alto riesgo de sesgo. Finalmente, se incluyeron 142 estudios para la evaluación de calidad y extracción de datos. El proceso detallado se presenta en el Anexo 4.

### 4.1.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Ahmed y col. (2021) (14) realizaron una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de estimar la prevalencia combinada y explorar los factores asociados con la asfixia al nacer en Etiopía. Se incluyeron 26 estudios, de los cuales 17 correspondieron a diseños transversales y 9 a estudios de casos y controles, con una población total de 15 637 participantes.

Este estudio realizó una meta-regresión univariada Varios factores tuvieron un efecto grande en las mediciones de la probabilidad de asfixia al nacer, siendo cuantificados principalmente mediante el Odds Ratio (OR), que entre más alto orienta a una mayor probabilidad o un "efecto grande" de un factor de riesgo en la ocurrencia de asfixia al nacer, siendo los factores con OR más alto: presentación fetal anormal OR 5,7 (IC 95 %: 3,8 a 8,3), bajo peso al nacer OR 5,6 (IC 95 %: 4,7 a 6,7), líquido amniótico teñido de meconio OR 5,6 (IC 95 %: 4,1 a 7,5), anemia materna OR 5,1 (IC 95 %: 2,59 a 9,94), parto vaginal instrumentado OR 4,9 (IC 95 %: 3,5 a 6,7), hemorragia anteparto OR 4,7 (IC 95 %: 3,5 a 6,1), parto por cesárea OR 4,4 (IC 95 %: 3,1 a 6.2), trabajo de parto prolongado OR 4,2 (IC 95 %: 2,8 a 6,6), analfabetismo OR 4,2 (IC 95 %: 1,7 a 10,6), y ruptura prematura de membranas OR 4,0 (IC 95 %: 12,4 a 6,6).

Yeshitila y col. (2022) (15) realizaron una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de evaluar los desenlaces maternos y perinatales del trabajo de parto obstruido en Etiopía. Se incluyeron 87 estudios observacionales: 63 transversales, 25 de casos y controles y 2 de cohorte, de los cuales 5 analizaron la asociación entre el trabajo de parto obstruido y la ocurrencia de asfixia perinatal OR: 2,59 (IC 95 %: 1,68 a 4,0), también se evidenció una muerte perinatal en el 26 % de los casos, con un OR: 6,1 (IC 95 %: 4,18 a 8,9) y ruptura uterina OR: 22,67 (IC 95 %: 12,49 a 39,91).

#### 4.1.4.1 Factores ante parto

Se identificaron 20 estudios primarios que evaluaban factores anteparto como factores que se relacionan con el riesgo de AP y dos revisiones sistemáticas, una de Etiopia y otra de China.

Moreno y col. (2024) (16) realizaron un estudio observacional descriptivo con el objetivo de caracterizar los factores anteparto e intraparto asociados con la asfixia perinatal. Se incluyeron 64 recién nacidos ≥ 35 semanas con diagnóstico de asfixia perinatal según los criterios del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y la Academia Americana de Pediatría (AAP), con un peso medio de 3 109 g.

Como Factores maternos asociados se encontró -Control prenatal deficiente: 28 madres con < 5 controles; 15 sin control prenatal.

Comorbilidades frecuentes: Obesidad: 29 casos, Sobrepeso: 18 casos, Diabetes gestacional: 21 casos, Preeclampsia: 16 casos, RCIU: 14 casos, Oligohidramnios: 8 casos.

Los factores intraparto identificados fueron: Inducción del parto en 46 de 64 casos (factor más prevalente), vía de nacimiento: 34 partos vaginales, 30 cesáreas. Ruptura de membranas: < 12 h en 40 casos. 12–24 h en 11 casos. 24 h en 13 casos. Meconio presente en 18 casos. Corioamnionitis en 10 casos. Principales causas de cesárea: riesgo de pérdida de bienestar fetal, desprendimiento de placenta y preeclampsia.

Conclusión del estudio: los factores anteparto e intraparto identificados coinciden con los reportados en la literatura. El estudio resalta que la asfixia

perinatal es multifactorial y que el control prenatal deficiente, las comorbilidades maternas y las características del trabajo de parto influyen significativamente en su aparición (16). Dado su diseño retrospectivo, observacional y descriptivo, la certeza de la evidencia que provee sobre factores anteparto e intraparto se considera muy baja según criterios GRADE. Se encuentra muy serio riesgo de sesgo (selección, información, datos incompletos, falta de mediciones clave). Seria imprecisión (tamaño de muestra pequeño, ausencia de estimadores de efecto). Heterogeneidad no evaluada, pero clínicamente evidente. El estudio es útil como descripción local de casos y como señal epidemiológica, pero no permite establecer asociaciones causales ni estimar la fuerza del efecto entre los factores anteparto/intraparto y la asfixia perinatal.

#### 4.1.4.1.1 Alteraciones placentarias

Tunç y col. (2022) (17) realizaron un estudio de cohorte retrospectiva con el objetivo de identificar los factores de riesgo asociados con la AP, 45 neonatos con edad gestacional ≥ 35 semanas diagnosticados con AP, fueron evaluados para determinar condiciones maternas y obstétricas asociadas con este evento. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace de asfixia perinatal, medido según la presencia del diagnóstico clínico, se identificó una asociación con el desprendimiento prematuro de placenta, con un OR: 8,67 (IC 95 %: 2,22 a 33,78; p = 0,002). Esta medida fue clínicamente relevante debido a su magnitud; sin embargo, la certeza de la evidencia es muy baja, principalmente debido a que se trata de un estudio observacional, con tamaño muestral limitado y un amplio intervalo de confianza que sugiere imprecisión considerable. Asimismo, no puede descartarse la presencia de confusión residual, lo que afecta adicionalmente la confianza en la estimación del efecto.

Su y col. (2024) (18) realizaron una revisión sistemática con el objetivo de estimar la prevalencia de la asfixia neonatal en China y sintetizar la evidencia disponible sobre los factores de riesgo asociados con su ocurrencia. Se incluyeron 25 estudios observacionales que analizaron diferentes condiciones maternas y placentarias, con un total combinado de más de 30 000 recién nacidos. Para el desenlace AP, las alteraciones placentarias se asociaron con un incremento de más de tres veces en las probabilidades de presentación del evento (5 estudios; OR: 3,05; IC 95 %: 1,94 a 4,79).

En análisis específicos, el desprendimiento prematuro de placenta mostró una asociación aún más marcada, con un riesgo cinco veces mayor (9 estudios; OR: 5,00; IC 95 %: 3,08 a 8,13), mientras que placenta previa incrementó la probabilidad de asfixia en 2,57 veces (8 estudios; OR: 2,57; IC 95 %: 1,84 a 3,58). Estos hallazgos sugieren que las patologías placentarias representan factores obstétricos de alta relevancia clínica en la ocurrencia de asfixia perinatal. A pesar de que los efectos son consistentes y clínicamente relevantes, la certeza de la evidencia se clasifica como baja, dado que los resultados provienen exclusivamente de estudios observacionales, con heterogeneidad metodológica entre ellos, posibles factores de confusión no controlados y riesgo de imprecisión en algunas estimaciones. Sin embargo, la consistencia direccional de los hallazgos sugiere que las patologías placentarias constituyen factores obstétricos de importancia en la ocurrencia de AP.

Mohammed y col. (2024)(19) realizaron un estudio de casos y controles en 100 recién nacidos de ≥ 35 semanas de gestación atendidos en el Hospital Vanivilas, Bangalore, India, con el propósito de comparar los hallazgos placentarios entre neonatos con AP y aquellos con evolución normal. El grupo de casos estuvo conformado por 53 neonatos con AP, definida por Apgar < 7 a los 5 minutos,

necesidad de ventilación con bolsa y máscara durante más de 1 minuto o intubación al nacer; el grupo control incluyó 47 neonatos sin complicaciones.

El análisis, basado en la evaluación macroscópica y patológica de la placenta y el cordón umbilical, evidenció una mayor frecuencia de anormalidades en el grupo con AP. Se observaron lesiones como infarto placentario (17 % en comparación con 0 %), corioamnionitis (41,5 % en casos en comparación con 0 en controles), hemorragia y trombosis intervellosa, vasculitis, vellosidades avasculares, vasos engrosados, funisitis (15,1 % en casos en comparación con 2,2 % en controles) y depósito de fibrina perivellosa (60,4 % en casos en comparación con 23,4 % en controles). Se concluyó que los factores prenatales, intraparto y las anomalías placentarias actúan conjuntamente en el riesgo de AP y encefalopatía neonatal, subrayando la importancia del examen placentario detallado tanto para el pronóstico clínico como para fines médico legales (19). Si bien los hallazgos son coherentes con la fisiopatología propuesta y muestran asociaciones clínicamente plausibles, la certeza de la evidencia es muy baja, debido al diseño observacional de casos y controles, la posibilidad de sesgo de selección y de medición, el tamaño muestral reducido, y la ausencia de control riguroso de confusores, lo que limita la confianza en la precisión y validez de las asociaciones reportadas.

La evidencia sugiere que las alteraciones placentarias, particularmente el desprendimiento prematuro de placenta y otras patologías inflamatorias o estructurales, se asocian de manera consistente con un mayor riesgo de asfixia perinatal. Aunque la certeza es baja a muy baja, los estudios coinciden en que las condiciones placentarias constituyen factores obstétricos relevantes en la ocurrencia de este evento.

#### 4.1.4.1.2 Condiciones maternas preexistentes o del embarazo

##### Factores sociodemográficos

Ahmed y col. (2021) (14) realizaron un metaanálisis con el objetivo de identificar los factores sociodemográficos asociados con la AP. Se incluyeron tres estudios que evaluaron el nivel educativo materno y cuatro que analizaron el lugar de residencia. Los resultados mostraron que un nivel educativo materno bajo (incapacidad para leer o escribir) se asoció con un incremento de más de cuatro veces en el riesgo de AP (3 estudios; OR: 4,20; IC 95 %: 1,68 a 10,51). Asimismo, residir en zonas rurales se relacionó con un aumento de 2,58 veces en las probabilidades de AP en comparación con vivir en áreas urbanas (4 estudios; OR: 2,58; IC 95 %: 2,02 a 3,30). La certeza en la evidencia es muy baja, debido a que se basa únicamente en estudios observacionales con variabilidad metodológica y control limitado de confusores. La búsqueda restringida a estudios en inglés y la falta de una descripción detallada del proceso de selección introducen riesgos de sesgo, mientras que la heterogeneidad y señales de sesgo de publicación aumentan aún más la incertidumbre. Aunque las asociaciones encontradas son consistentes, estas limitaciones reducen sustancialmente la confianza en los resultados.

##### Anemia materna

Gane y col. (2013) (20) realizaron un estudio de casos y controles con el objetivo de identificar los factores de riesgo antenatales e intraparto asociados con la AP. Se incluyeron 100 recién nacidos con asfixia perinatal y 100 controles a término pareados por edad gestacional; los casos se definieron por pH de cordón o de la primera hora ≤ 7,0, déficit de base ≥ 12 mEq/L, Apgar ≤ 5 a los 10 minutos y al menos uno de los siguientes criterios: encefalopatía, sufrimiento fetal, ventilación asistida ≥ 10 minutos, disfunción orgánica o evento perinatal agudo.

Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace de AP medido según los criterios diagnósticos mencionados, la anemia materna se asoció con mayores probabilidades de presentar este desenlace, con un OR: 3,45 (IC 95 %: 1,65 a 7,19; p < 0,001), lo que significa un incremento superior a tres veces en la probabilidad, lo que sugiere que la anemia materna podría estar asociada con la ocurrencia de AP. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño observacional y a la ausencia de control total de factores de confusión. En conclusión, (20).

Ahmed y col. (2021) (14) realizaron un metaanálisis con el objetivo de determinar la asociación entre la anemia materna y el riesgo de AP. Se incluyeron 4 estudios observacionales que evaluaron recién nacidos de madres con y sin anemia materna, dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace de AP, la anemia materna se asoció con un incremento del riesgo, con un OR: 5,07 (IC 95 %: 2,59 a 9,94). La certeza de la evidencia es muy baja, dado que proviene exclusivamente de estudios observacionales con variabilidad metodológica, control limitado de confusores y diferencias en la medición de la exposición y el desenlace, lo que reduce de forma importante la confianza en la estimación del efecto.

En un análisis complementario, Su y col. (2024) (18) incluyeron 5 estudios y encontraron que los recién nacidos de madres con anemia presentaron un riesgo 1,69 veces mayor de AP, con un OR: 1,69 (IC 95 %: 1,43 a 1,99), lo que también indica un incremento significativo en la probabilidad del desenlace. La certeza de la evidencia fue baja, dado que los resultados provienen exclusivamente de estudios observacionales, con heterogeneidad metodológica entre ellos, posibles factores de confusión no controlados y riesgo de imprecisión en algunas estimaciones.

Mohammed y col. (2024) (19) realizaron un estudio con el objetivo de identificar los factores maternos asociados con la AP. Se incluyeron madres de recién nacidos con y sin asfixia perinatal para comparar sus características clínicas, particularmente los niveles de hemoglobina materna. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace de AP medido según el diagnóstico clínico, las madres de los neonatos con asfixia presentaron valores más bajos de hemoglobina, con una media de 9,2 mg/dL en los casos frente a 10,5 mg/dL en los controles, lo que sugiere una posible asociación entre la anemia materna y la ocurrencia de AP. Esta medida no puede considerarse clínicamente relevante en ausencia de una estimación de efecto (p. ej., OR o DM) ni de un umbral predefinido. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño del estudio y al uso de comparaciones descriptivas. En conclusión, esta evidencia no respalda una asociación definitiva, pero sugiere que niveles más bajos de hemoglobina materna podrían estar relacionados con la asfixia perinatal.

Esta evidencia sugiere que la anemia materna podría estar asociada con un mayor riesgo de AP, dado que diferentes estudios observacionales muestran un incremento consistente en las probabilidades del evento entre madres con niveles bajos de hemoglobina. Sin embargo, la certeza global es baja a muy baja debido a limitaciones metodológicas importantes, por lo que la magnitud real de esta asociación sigue siendo incierta.

### Hipertensión crónica

Ahmed y col. (2021)(14) en un metaanálisis determinaron la asociación entre la hipertensión crónica materna y el riesgo de AP. Se incluyeron 4 estudios observacionales que evaluaron madres con hipertensión crónica, definida como aquella que antecede al embarazo, está presente antes de las 20 semanas de gestación o persiste después de las 12 semanas posparto, comparadas con madres sin esta condición para establecer su relación con la ocurrencia de AP.

Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace de AP medido según los criterios diagnósticos utilizados en los estudios incluidos, la hipertensión crónica se asoció con un incremento del riesgo, con un OR: 3,70 (IC 95 %: 2,79 a 4,92), lo que significa un aumento de casi cuatro veces en la probabilidad de presentar este desenlace. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño observacional de los estudios y a la heterogeneidad entre ellos.

Esta evidencia sugiere que la hipertensión crónica podría estar asociada con la asfixia perinatal, debido al incremento observado en los desenlaces.

### Preeclampsia

Ahmed y col. (2021)(14) en un metaanálisis determinaron la asociación entre la preeclampsia materna y el riesgo de AP. Se incluyeron 5 estudios observacionales que evaluaron 1874 madres con preeclampsia, definida como la aparición repentina de hipertensión y proteinuria en una mujer previamente normotensa después de las 20 semanas de gestación, comparadas con madres sin esta condición para establecer su relación con la ocurrencia de AP.

La preeclampsia se asoció con un incremento del riesgo, con un OR: 3,89 (IC 95 %: 2,05 a 7,36), lo que significa un aumento cercano a cuatro veces en la probabilidad de presentar el desenlace de AP. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño observacional de los estudios, a la variabilidad entre ellos ($I^2$ = 80 %).

Su y col, 2024 (18) realizaron un metaanálisis, dentro del cual evaluaron la asociación entre la preeclampsia materna y la ocurrencia de AP. Se incluyeron 5 estudios observacionales que compararon recién nacidos de madres con preeclampsia frente a madres sin esta condición para determinar su relación con el desenlace. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace de AP

medido según los criterios diagnósticos utilizados en los estudios incluidos, la preeclampsia se asoció con un incremento del riesgo, con un OR: 2,62 (IC 95 %: 1,81 a 3,81), lo que significa un aumento de más de dos veces en la probabilidad de presentar este desenlace. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño observacional y a la heterogeneidad entre los estudios.

Moreno y col. (2024) (16) realizaron un estudio observacional descriptivo con el objetivo de describir las características anteparto e intraparto de los recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal. Se incluyeron 64 recién nacidos ≥ 35 semanas diagnosticados con AP según criterios ACOG/AAP, con un peso medio de 3 109 g y un Apgar ≤ 6 a los 5 minutos en 30 de los 64 casos. Para el desenlace de AP medido según los criterios diagnósticos establecidos, la preeclampsia estuvo presente en 16/64 madres, lo que indica que fue un hallazgo frecuente dentro de la población evaluada. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño descriptivo y al tamaño muestral.

Aslam y col. (2014) (21) realizaron un estudio de casos y controles con el objetivo de evaluar la asociación entre la preeclampsia materna y el riesgo de AP. Se incluyeron 240 participantes, con 123 casos diagnosticados con AP y 117 controles sin el desenlace, para comparar la presencia de preeclampsia entre ambos grupos. Dentro de los resultados se encontró que, , la preeclampsia se asoció con un OR: 0,94 (IC 95 %: 0,90 a 0,98), lo que significa una ligera reducción en la probabilidad de presentar el desenlace. La certeza en la evidencia es muy baja debido al riesgo de sesgo de selección y control de factores de confusión.

Mohammed y col. (2024) (22)realizaron un estudio observacional con el objetivo de identificar los factores maternos asociados con la ocurrencia de AP. Se incluyeron madres de recién nacidos con y sin AP para comparar la frecuencia

de condiciones maternas, particularmente la presencia de preeclampsia. Dentro de los resultados se encontró quela preeclampsia estuvo presente en 26,4 % de las madres de los casos frente a 4,3 % de las madres de los controles, lo que sugiere un incremento en la probabilidad de presentar este desenlace. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño observacional, la falta de medidas de asociación y la posible presencia de factores de confusión no controlados.

La evidencia disponible sugiere que la preeclampsia materna podría estar asociada con un mayor riesgo de AP, dado que los metaanálisis incluidos muestran incrementos consistentes y clínicamente relevantes en las probabilidades de presentar el desenlace entre madres con esta condición. Aunque algunos estudios individuales no confirman esta asociación o la describen sin estimaciones cuantitativas, la tendencia general apunta a un posible vínculo entre la preeclampsia y la ocurrencia de AP. No obstante, la certeza global es muy baja debido al carácter observacional de los estudios, la heterogeneidad y la limitada calidad metodológica.

### Hemorragia anteparto

Ahmed y col. (2021)(14) realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la asociación entre el sangrado vaginal desde la semana 28 de gestación hasta el nacimiento y el riesgo de AP. Se incluyeron 7 estudios con poblaciones de gestantes que presentaron sangrado vaginal en el tercer trimestre, comparadas con gestantes sin este antecedente, l. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace de AP, se identificó un incremento de 4,65 veces en el riesgo (OR: 4,65; IC 95 %: 3,53 a 6,12), lo que significa una asociación entre el sangrado vaginal tardío y la ocurrencia de asfixia perinatal. La certeza de la evidencia es muy baja debido a la presencia de heterogeneidad entre los estudios incluidos y limitaciones en su diseño.

Su y col. (2024)(18) realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la asociación entre la hemorragia anteparto y el riesgo de AP. Se incluyeron 2 estudios que compararon gestantes con hemorragia anteparto frente a gestantes sin este antecedente, para evaluar la ocurrencia de AP. Dentro de los resultados se encontró un incremento de 4,10 veces en el riesgo (OR: 4,10; IC 95 %: 2,50 a 6,71), lo que significa una asociación importante entre la hemorragia anteparto y la AP. La certeza de la evidencia es muy baja debido al número limitado de estudios y riesgos de sesgo relacionados con la ejecución de los estudios.

La evidencia sugiere que el sangrado vaginal en el tercer trimestre o la hemorragia anteparto podría estar asociada con un mayor riesgo de AP, dado que ambas revisiones sistemáticas muestran incrementos clínicamente relevantes (superiores a cuatro veces) en las probabilidades del desenlace entre gestantes con estos eventos. Sin embargo, la certeza es muy baja debido a la limitada calidad y heterogeneidad de los estudios observacionales incluidos.

### Edad materna avanzada

Su y col. (2024) (18) realizaron una revisión sistemática con metaanálisis con el objetivo de evaluar la asociación entre la edad materna avanzada ≥ 35 años y la AP. Se incluyeron 3 estudios con un total de participantes neonatos expuestos y no expuestos, cuya información fue combinada mediante modelos de efecto aleatorio para estimar la fuerza de la asociación. Dentro de los resultados se identificó un aumento cercano a cuatro veces en las probabilidades de asfixia en el grupo expuesto (OR: 3,94; IC 95 %: 1,46 a 10,62) $I^2$ = 85,3 %.

En conclusión, esta evidencia En sugiere que las madres con edad avanzada tienen casi cuatro veces más riesgo (de que su neonato presente asfixia al nacer en comparación con las madres sin esta condición, siendo este un hallazgo

significativo en el contexto chino La certeza en la evidencia es muy baja debido a las limitaciones metodológicas, evidencia indirecta y la heterogeneidad entre los estudios.

### Embarazos gemelares

Su y col. (2024) (18), realizaron una revisión sistemática con metaanálisis con el objetivo de evaluar la relación entre embarazos gemelares y AP. Se incluyeron 2 estudios que aportaron información de recién nacidos provenientes de gestaciones gemelares y gestaciones únicas, cuyos datos se integraron mediante modelos de efecto aleatorio. Dentro de los resultados se encontró los embarazos gemelares se asociaron con un aumento del riesgo, con un OR de 4,76 (IC 95 %: 1,81 a 12,51).

La evidencia sugiere que los embarazos gemelares podrían estar asociados con un mayor riesgo de asfixia perinatal, ya que la revisión sistemática con metaanálisis que incluyó 2 estudios mostró un incremento clínicamente relevante (cercano a cinco veces) en las probabilidades del desenlace. Sin embargo, la certeza de la evidencia es baja debido al número limitado de estudios y a la heterogeneidad entre ellos.

### Primigestante

Ahmed y col. (2021) (14) realizaron un metaanálisis con el objetivo de estimar la magnitud de la asociación entre la primiparidad materna y el riesgo de AP. Se incluyeron 6 estudios con un total de n = 1 914 recién nacidos. Dentro de los resultados se encontró que la primigestancia incrementó el riesgo de AP en 2,84 veces (OR: 2,84; IC 95 %: 1,95 a 4,13). Este, lo que sugiere una asociación entre primiparidad y mayor probabilidad de AP. La certeza de la evidencia es baja debido a la heterogeneidad entre los estudios y a la posibilidad de sesgo en la selección de casos.

Wang y col. (2025) (23) realizaron una revisión sistemática con metaanálisis, con el objetivo de analizar la incidencia de la asfixia neonatal y sus factores de riesgo asociados. Se incluyeron 18 estudios observacionales (10 de corte transversal y 8 de casos y controles), con un total de n = 737 839 neonatos. Dentro de los resultados se observó una amplia variación en la incidencia. Para el desenlace de primiparidad se encontró un incremento del riesgo de asfixia neonatal (OR: 3,51; IC 95 %: 2,15 a 5,74). Este La certeza de la evidencia fue muy baja debido al diseño observacional de los estudios y a la heterogeneidad entre los análisis incluidos.

Nadeen y col. (2021) (24) realizaron un estudio de casos y controles con el objetivo de evaluar la asociación entre la primiparidad materna y la ocurrencia de asfixia neonatal. Se incluyeron 426 participantes, con n = 213 casos con Apgar ≤ 5 al primer minuto y n = 213 controles con Apgar > 5, para comparar la frecuencia de primigestancia entre ambos grupos. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace de asfixia neonatal medido por el puntaje de Apgar, la primigestancia se presentó en 62 % de los casos frente a 52 % de los controles (p < 0,05), lo que significa un incremento en la probabilidad de asfixia neonatal en madres primigestas. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño observacional y al riesgo de sesgo de selección.

Del Riesgo y col (2017) (25) realizaron un estudio observacional descriptivo en el Hospital Mederi de Bogotá (Colombia) con el objetivo de explorar los factores de riesgo maternos asociados con la hipoxia perinatal. Se incluyeron gestantes clasificadas en dos grupos: con AP y con dificultad respiratoria (DR). En el grupo con AP, el 60,9 % de las madres eran primigestantes, frente al 47,7 % en el grupo con DR. Esta diferencia porcentual sugiere que la primiparidad podría actuar como un factor predisponente a la asfixia perinatal. Aunque la certeza de la evidencia es muy baja, se plantea que este riesgo podría relacionarse con la

inexperiencia uterina y cervical del primer embarazo, lo que favorecería un trabajo de parto prolongado o distócico y el compromiso del intercambio fetoplacentario.

La evidencia disponible sugiere que la primiparidad podría estar asociada con un mayor riesgo de asfixia perinatal, dado que múltiples estudios y metaanálisis muestran un incremento consistente en las probabilidades del desenlace entre madres primigestas. Sin embargo, la certeza global es baja a muy baja por tratarse de estudios observacionales y heterogéneos

### Obesidad y diabetes gestacional

Castelijn y col (2018)(26) realizaron un estudio de cohorte retrospectiva con el objetivo de evaluar la asociación entre la diabetes materna y el riesgo de acidosis umbilical como indicador de distrés fetal intraparto. Se incluyeron 479 mujeres con diabetes (117 con diabetes tipo 1, 59 con diabetes tipo 2 y 303 con diabetes gestacional) y 15 260 controles sin diabetes, con partos ocurridos entre 2004 y 2014, cuyos recién nacidos fueron evaluados mediante pH arterial umbilical. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace de pH umbilical < 7,20 —medido mediante gasometría de cordón— se identificó un incremento del riesgo en los hijos de madres con diabetes tipo 1, con un OR ajustado: 1,88 (IC 95 %: 1,23 a 2,87), y para pH < 7,10 un OR ajustado: 3,35 (IC 95 %: 1,79 a 6,27), lo que significa una mayor probabilidad de acidosis neonatal en comparación con los controles. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño observacional, la posibilidad de confusión residual y la ausencia de evaluación de precisión diagnóstica del pH como herramienta independiente.

Moreno y col (2024) (16) realizaron un estudio observacional descriptivo con el objetivo de caracterizar las condiciones anteparto e intraparto de madres con comorbilidades frecuentes y sus recién nacidos con diagnóstico de AP. Se incluyeron 64 recién nacidos ≥ 35 semanas, con un peso medio de 3 109 g (DE

473), entre los cuales 30 presentaron Apgar ≤ 6 a los 5 minutos, todos diagnosticados con AP según criterios ACOG/AAP. Dentro de las características maternas se identificó obesidad en 29/64 gestantes y diabetes gestacional en 23, lo que significa que estas condiciones fueron frecuentes en la población evaluada. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño descriptivo y al tamaño muestral limitado.

La evidencia sugiere que la diabetes materna, especialmente la diabetes tipo 1, podría asociarse con un mayor riesgo de acidosis umbilical como indicador de compromiso fetal intraparto, dado el incremento observado en los valores de riesgo en el estudio de cohorte. Aunque un estudio descriptivo adicional mostró que la diabetes gestacional y la obesidad fueron comorbilidades frecuentes entre los casos de asfixia perinatal, no aporta una estimación cuantitativa. En conjunto, la certeza es muy baja por tratarse de estudios observacionales, pero la tendencia general indica una posible relación entre la diabetes materna y alteraciones metabólicas neonatales compatibles con compromiso perinatal.

### Control prenatal insuficiente

Ahmed y col. (2021)(14) realizaron un metaanálisis con el objetivo de evaluar la asociación entre la asistencia insuficiente a la atención prenatal y el riesgo de AP. Se incluyeron 3 estudios observacionales con un total de n = 1 197 gestantes que asistieron a menos de cuatro controles prenatales, comparadas con gestantes que recibieron atención prenatal adecuada. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace de AP medido según los criterios diagnósticos utilizados en los estudios incluidos, la asistencia prenatal insuficiente incrementó casi tres veces el riesgo, con un OR: 2,94 (IC 95 %: 2,13 a 4,05), lo que significa un aumento significativo. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño observacional y a la heterogeneidad entre los estudios.

Moreno y col (2024) (16) realizaron un estudio observacional descriptivo con el objetivo de caracterizar las condiciones anteparto de las madres y las características de sus recién nacidos con diagnóstico de AP. Se incluyeron 64 recién nacidos ≥ 35 semanas, con un peso medio de 3 109 g (DE 473), todos diagnosticados con AP según criterios ACOG/AAP. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace de asfixia perinatal medido por Apgar a los 5 minutos, 30/64 recién nacidos presentaron Apgar ≤ 6. En relación con la atención prenatal, 28/64 madres tuvieron controles prenatales inadecuados y 15/64 no tuvieron controles prenatales, lo que indica una alta frecuencia de atención prenatal insuficiente entre los casos evaluados. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño descriptivo y al tamaño muestral limitado.

La evidencia sugiere que la asistencia prenatal insuficiente podría estar asociada con un mayor riesgo de asfixia perinatal, dado que un metaanálisis que incluyó 3 estudios mostró un incremento clínicamente relevante (casi tres veces mayor) en la probabilidad del desenlace entre gestantes con menos de cuatro controles. Aunque un estudio descriptivo adicional reportó una alta frecuencia de controles inadecuados o ausentes entre los casos, no aporta una medida de asociación. En conjunto, y pese a la certeza muy baja por el carácter observacional de los estudios, la tendencia general indica que una atención prenatal insuficiente podría constituir un factor asociado con la ocurrencia de asfixia perinatal.

### Ruptura Prematura de Membranas

Bayih y col (2021) (27) realizaron un estudio de corte transversal con el objetivo de determinar la prevalencia y los predictores de AP en neonatos nacidos en la sala de partos de un hospital de referencia en Etiopía. Se incluyeron 240 recién nacidos evaluados mediante el puntaje de Apgar al quinto minuto para establecer la presencia de asfixia neonatal. Dentro de los resultados se encontró

que, para el desenlace medido por Apgar ≤ 6, la prevalencia fue de 6,7 %. En el análisis multivariable se identificó que las complicaciones obstétricas prenatales incrementaron el riesgo de asfixia (OR: 2,63; IC 95 %: 1,75 a 14,29) y que la ruptura prematura de membranas aumentó aún más la probabilidad del desenlace (OR: 6,56; IC 95 %: 3,48 a 18,12), La certeza en la evidencia es baja debido al diseño transversal y al tamaño muestral limitado

Ahmed y col (2021) (14) realizaron un metaanálisis con el objetivo de evaluar la asociación entre la ruptura prematura de membranas y el riesgo de AP. Se incluyeron 6 estudios observacionales que compararon gestantes con ruptura prematura de membranas frente a gestantes sin este antecedente, para evaluar la ocurrencia de AP. Dentro de los resultados se encontró que, la ruptura prematura de membranas incrementó casi cuatro veces el riesgo, con un OR: 3,96 (IC 95 %: 2,37 a 6,59), lo que significa una asociación importante y clínicamente relevante. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño observacional y a la heterogeneidad entre los estudios.

La evidencia sugiere que la ruptura prematura de membranas podría estar asociada con un mayor riesgo de asfixia perinatal, dado que el metaanálisis que incluyó 6 estudios mostró un incremento clínicamente relevante (casi cuatro veces mayor) en la probabilidad del desenlace entre gestantes con este antecedente. No obstante, la certeza es muy baja debido al carácter observacional de los estudios y a la heterogeneidad identificada, por lo que la magnitud real de la asociación sigue siendo incierta.

### Alteraciones de cordón

Ahmed y col (2021) (14) en su RSL en Etiopía con el objetivo de estimar la prevalencia combinada y explorar los factores que contribuyen a la asfixia al nacer, incluyeron 26 estudios observacionales con una población total de 15 637

recién nacidos. Entre los factores analizados, tres estudios con 1 017 neonatos reportaron una asociación entre la presencia de cordón nucal apretado y la AP (OR: 3,43; IC 95 %: 2,09 a 5,62), lo que indica que los recién nacidos con esta condición tuvieron más de tres veces el riesgo de sufrir asfixia.

De manera similar, Su y col (2024) (18) en su RSL estimaron la prevalencia de asfixia neonatal en China y sintetizaron la evidencia sobre sus factores de riesgo asociados. En 7/80 estudios incluidos se encontró asociación entre la presencia de cordón nucal y la asfixia neonatal (OR: 2,31; IC 95 %: 1,82 a 2,93; p = 0,224). Esta medida fue clínicamente relevante al duplicar el riesgo del evento, aunque la certeza de la evidencia fue baja debido al carácter observacional de los estudios y a la heterogeneidad residual entre ellos.

González Rodríguez y col (2025) (28) realizaron un estudio descriptivo, transversal, en el que se propuso caracterizar 75 neonatos con AP durante el trabajo de parto mediante la introducción de la gasometría de la arteria umbilical, analizando los factores maternos y perinatales asociados. Predominaron los neonatos sin anomalías del cordón (34,7 %); y en aquellas alteraciones, la más frecuente fue la circular del cordón (30,7 %), y la asfixia se asoció a la presencia de circulares.

La evidencia disponible sugiere que la presencia de cordón nucal, particularmente cuando está apretado, podría estar asociada con un mayor riesgo de AP. Tanto una revisión sistemática que incluyó 3 estudios como otra que integró 7 estudios mostraron incrementos clínicamente relevantes en las probabilidades del desenlace, mientras que un estudio descriptivo adicional identificó la circular del cordón como un hallazgo frecuente entre los casos de AP. Aunque la certeza global es baja debido al carácter observacional de los

estudios y a la heterogeneidad entre ellos, la tendencia general indica una posible relación entre el cordón nucal y la AP.

Edad gestacional al momento del nacimiento

Ahmed y col (2021) (14) realizaron una revisión sistemática con el objetivo de identificar los factores maternos y perinatales asociados con la asfixia neonatal en Etiopía. La prematuridad (< 37 semanas de gestación) se asoció con un incremento de más de cuatro veces el riesgo de AP (6 estudios; OR: 4,11; IC 95 %: 2,89 a 5,83), mientras que el embarazo postérmino (> 42 semanas de gestación) un aumento superior a tres veces (2 estudios; OR: 3,16; IC 95 %: 1,60 a 6,26). Estas asociaciones fueron clínicamente relevantes, indicando que tanto la inmadurez fisiológica del neonato prematuro como las alteraciones placentarias en la gestación prolongada incrementan la susceptibilidad a asfixia. Certeza en la evidencia: baja.

#### 4.1.4.2 Factores intraparto

##### 4.1.4.2.1 Complicaciones durante el trabajo de parto

Bayih y col (2021) (29) realizaron un estudio de corte transversal con el objetivo de determinar la prevalencia y los predictores de AP. Se incluyeron 240 recién nacidos atendidos en un hospital de referencia en Etiopía, evaluados mediante el puntaje de Apgar al quinto minuto para diagnosticar asfixia perinatal. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace de AP medido por Apgar < 7, la prevalencia fue de 6,7 %. En el análisis multivariado se identificó mayor riesgo con la presentación fetal anormal con un OR ajustado: 3,17 (IC 95 %: 1,21 a 15,20; p < 0,05) y el líquido amniótico meconial con un OR ajustado: 2,73 (IC 95 %: 1,76 a 14,59; p < 0,05) . La certeza en la evidencia es baja debido al diseño transversal, al uso exclusivo del Apgar como criterio diagnóstico y a la imprecisión reflejada en la amplitud de los intervalos de confianza. En

conclusión, esta evidencia sugiere que complicaciones intraparto (presentación fetal anormal y líquido amniótico meconial) podrían ser predictores, sin embargo, se debe analizar con cautela por tratarse de un único estudio de pequeño tamaño de muestra.

#### 4.1.4.2.2 Distocia

Yeshitila y col (2022) (15) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis con el objetivo de evaluar la asociación entre el trabajo de parto obstruido y la ocurrencia de AP. Se incluyeron 5 estudios observacionales con un total de n = 1 577 recién nacidos de madres con y sin parto obstruido, cuyos datos fueron combinados mediante modelos de efecto aleatorio para evaluar el desenlace. Dentro de los resultados se encontró que, para la AP medida según los criterios diagnósticos de cada estudio, el trabajo de parto obstruido incrementó 2,59 veces el riesgo (OR: 2,59; IC 95 %: 1,68 a 4,00), lo que significa una asociación importante y clínicamente relevante. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño observacional de los estudios, la heterogeneidad metodológica y la posible presencia de factores de confusión no controlados.

Ahmed y col (2021) (14) encontraron, que los recién nacidos de madres que presentaron complicaciones durante el trabajo de parto incluyendo mala presentación, mala posición, trabajo de parto prolongado o trabajo de parto obstruido, tuvieron 2,52 veces la probabilidad de presentar asfixia al nacer (OR: 2,52; IC 95 %: 1,69 a 3,75). Esta asociación fue clínicamente relevante, evidenciando que las alteraciones en la dinámica del parto aumentan el riesgo de asfixia y de compromiso neonatal. La certeza de la evidencia fue baja debido al carácter observacional de los estudios incluidos y a la posible heterogeneidad en la definición de las complicaciones obstétricas.

La evidencia sugiere que las complicaciones del trabajo de parto, incluyendo el trabajo de parto obstruido y otras alteraciones en la dinámica del parto, podrían estar asociadas con un mayor riesgo de asfixia perinatal, dado que dos metaanálisis que incluyeron 5 y varios estudios adicionales mostraron incrementos clínicamente relevantes en la probabilidad del desenlace. Aunque la certeza es baja a muy baja por el carácter observacional y la heterogeneidad metodológica, los hallazgos indican de manera consistente que las distocias del parto constituyen un factor de riesgo importante para la asfixia perinatal.

#### 4.1.4.2.3 Trabajo de parto prolongado

Ahmed y col (2021) (14) realizaron un metaanálisis con el objetivo de evaluar la asociación entre la duración prolongada del trabajo de parto y el riesgo de AP. Se incluyeron 11 estudios observacionales que compararon gestantes cuyo trabajo de parto excedió las 12 horas frente a aquellas con un trabajo de parto de duración normal. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace de AP medido según los criterios diagnósticos reportados en los estudios incluidos, el trabajo de parto prolongado incrementó más de cuatro veces el riesgo, con un OR: 4,20 (IC 95 %: 2,67 a 6,61). La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño observacional y a la heterogeneidad entre los estudios.

Nadeen y col. (2021) (24), realizaron un estudio de casos y controles con el objetivo de evaluar la asociación entre la duración del trabajo de parto y la ocurrencia de AP. Se incluyeron 426 recién nacidos, con n = 213 casos con Apgar ≤ 5 al primer minuto y n = 213 controles con Apgar > 5, para comparar la frecuencia de trabajo de parto prolongado. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace de AP medido por el puntaje de Apgar, el trabajo de parto > 24 horas se presentó en 58 % de los casos frente a 26 % de los controles (p < 0,001), lo que significa un incremento en la probabilidad de AP. La certeza en

la evidencia es muy baja debido al diseño observacional y al riesgo de sesgo en la selección de pacientes.

Su y col (2024) (18) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis con el objetivo de estimar la asociación entre el trabajo de parto prolongado y la AP. Se incluyeron estudios observacionales cuyos datos combinados mostraron que el trabajo de parto prolongado incrementó 2,58 veces el riesgo de asfixia (OR: 2,58; IC 95 %: 1,80 a 3,71). La certeza en la evidencia es muy baja por heterogeneidad y riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

La evidencia disponible, derivada de metaanálisis basados exclusivamente en estudios observacionales y de un estudio de casos y controles, muestra de manera consistente una asociación entre el trabajo de parto prolongado y un mayor riesgo de asfixia perinatal. Sin embargo, la certeza global de la evidencia es muy baja, debido principalmente al alto riesgo de sesgo en los estudios incluidos (especialmente por selección de participantes, medición heterogénea del desenlace (frecuentemente basado en el puntaje Apgar) y ausencia de control adecuado de factores de confusión), así como a la heterogeneidad clínica y metodológica entre los estudios y a la imprecisión de algunas estimaciones. En conjunto, aunque los hallazgos sugieren que un trabajo de parto que excede las 12–24 horas se asocia con un incremento clínicamente relevante en la probabilidad de AP.

#### 4.1.4.2.4 Presentación fetal

Ahmed y col (2021) (14) realizaron un metaanálisis con el objetivo de evaluar la asociación entre la presentación fetal anormal y el riesgo de AP. Se incluyeron estudios observacionales que compararon todas las presentaciones distintas a la de vértice frente a presentaciones cefálicas normales. Dentro de los resultados se encontró que, las presentaciones anormales quintuplicaron el riesgo, con un

OR: 5,65 (IC 95 %: 3,85 a 8,30). La certeza de la evidencia es muy baja, dado que proviene exclusivamente de estudios observacionales con variabilidad metodológica y control limitado de confusores

Su y col (2024) (18) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis con el objetivo de evaluar la asociación entre las distintas presentaciones fetales y la AP. Se incluyeron estudios observacionales que mostraron que la presentación podálica incrementó el riesgo en 2,42 veces (OR: 2,42; IC 95 %: 1,24 a 4,73) y que otras presentaciones anómalas aumentaron el riesgo en cuatro veces (OR: 4,20; IC 95 %: 2,21 a 7,99). La certeza en la evidencia es muy baja por imprecisión y riesgo de sesgo.

Bayih y col (2021) (27) realizaron un estudio de corte transversal con el objetivo de determinar la prevalencia y los predictores específicos de AP en 240 neonatos nacidos en la sala de partos de un hospital de referencia en Etiopía, la prevalencia de asfixia neonatal fue del 6,7 %, determinada mediante el puntaje de Apgar al quinto minuto. En el análisis de regresión logística multivariable se identificaron como predictores significativos la presentación fetal anormal (OR: 3,17; IC 95 %: 1,21 a 15,20). Indicando que la presencia de factores obstétricos y eventos intraparto adversos incrementa el riesgo de asfixia perinatal. La certeza de la evidencia fue baja debido al diseño transversal y al tamaño muestral limitado.

La evidencia disponible, derivada de metaanálisis y estudios observacionales individuales, muestra de manera consistente que las presentaciones fetales anormales se asocian con un mayor riesgo de AP. No obstante, la certeza global de la evidencia es muy baja, ya que todos los estudios provienen de diseños observacionales con variabilidad metodológica, medición heterogénea del desenlace, control limitado de factores de confusión y muestras pequeñas en

algunos análisis individuales. Adicionalmente, existe heterogeneidad entre los estudios incluidos y amplios intervalos de confianza en ciertos estimados, lo que incrementa la imprecisión. En conjunto, aunque los resultados sugieren que las presentaciones fetales no cefálicas podrían incrementar de forma clínicamente relevante la probabilidad de AP.

#### 4.1.4.2.5 Tipo de parto

Ahmed y col (2021) (14) realizaron un metaanálisis con el objetivo de evaluar la asociación entre los tipos de parto y el riesgo de AP. Se incluyeron estudios observacionales que compararon parto vaginal instrumentado, parto inducido y cesárea frente a partos no instrumentados o no inducidos. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace de AP medido según los criterios diagnósticos de los estudios incluidos, el parto vaginal instrumentado incrementó 4,87 veces el riesgo (OR: 4,87; IC 95 %: 3,54 a 6,70), mientras que el parto inducido aumentó el riesgo en 3,86 veces (OR: 3,86; IC 95 %: 2,64 a 5,62), lo que significa una asociación importante y clínicamente relevante según el umbral establecido.

Su y col (2024) (18) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis con el mismo objetivo, encontrando incrementos de 4,50 veces en el parto vaginal instrumentado (OR: 4,50; IC 95 %: 2,35 a 8,60) y de 13,62 veces en el parto asistido (OR: 13,62; IC 95 %: 5,50 a 33,73), resultados clínicamente relevantes. Además, se identificó que la cesárea incrementó más de cuatro veces el riesgo de asfixia perinatal (10 estudios; OR: 4,40; IC 95 %: 3,11 a 6,22). La certeza en la evidencia de ambos metaanálisis es muy baja debido al diseño observacional, la heterogeneidad y la posible presencia de factores de confusión no controlados.

Dubie y col (2021) (30) realizaron un estudio transversal analítico en un hospital de Dilla, Etiopía, con el objetivo de identificar los factores asociados con la AP. Se incluyeron n = 364 recién nacidos evaluados mediante el puntaje de Apgar al quinto minuto para determinar la presencia de asfixia. Dentro de los resultados se encontró que, el trabajo de parto ≥ 18 horas incrementó el riesgo de AP de forma independiente, con un OR ajustado: 3,69 (IC 95 %: 1,68 a 8,10; p < 0,05), y también fueron factores significativos la hipertensión inducida por el embarazo, la hemorragia anteparto, el líquido amniótico meconial y el parto vaginal instrumentado, lo que significa que múltiples condiciones antenatales e intraparto aumentaron de manera importante la probabilidad de AP. La certeza en la evidencia es baja debido al diseño transversal y a la posible presencia de confusión residual.

Ayebare y col (2022) (31) realizaron un estudio observacional transversal con el objetivo de evaluar los factores intraparto asociados con la AP. Se incluyeron 2 930 binomios madre–recién nacido con gestaciones únicas a término atendidos en dos hospitales de referencia del norte de Uganda entre 2017 y 2019, y la asfixia se definió como Apgar < 7 a los 5 minutos. Dentro de los resultados se encontró que, el parto vaginal instrumentado, presente en 1,6 % de los partos, se asoció con un riesgo significativamente mayor, con un OR crudo: 8,79 (IC 95 %: 4,50 a 17,19; p < 0,001) y un OR ajustado: 5,54 (IC 95 %: 2,30 a 13,30; p < 0,001), lo que significa un incremento importante en la probabilidad de AP. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño transversal y al posible sesgo de indicación, dado que el parto instrumentado se utilizó principalmente en emergencias obstétricas.

Alamneh y col (2024) (32) realizaron un estudio de casos y controles con el objetivo de evaluar la asociación entre la duración del trabajo de parto y la asfixia neonatal. Se incluyeron 372 recién nacidos, con n = 124 casos con asfixia

y n = 248 controles sin el desenlace, para comparar la frecuencia de trabajo de parto prolongado. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace de asfixia neonatal medido según los criterios clínicos del estudio, el trabajo de parto > 12 horas incrementó la probabilidad de asfixia, con un OR ajustado: 2,69 (IC 95 %: 1,12 a 6,45), lo que significa que la prolongación del trabajo de parto se asoció con mayor riesgo de hipoxia progresiva atribuida a compresión del cordón, agotamiento fetal y acidosis. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño observacional y a la posibilidad de factores de confusión no controlados.

Gane y col (2013) (20) realizaron un estudio de casos y controles con el objetivo de identificar los factores antenatales e intraparto asociados con la AP. Se incluyeron 200 recién nacidos, con n = 100 casos con AP y n = 100 controles a término pareados por edad gestacional, definidos mediante pH de cordón o de la primera hora ≤ 7,0, déficit de base ≥ 12 mEq/L, Apgar ≤ 5 a los 10 minutos y la presencia de al menos uno de los siguientes criterios: encefalopatía, sufrimiento fetal, ventilación asistida ≥ 10 minutos, disfunción orgánica o evento perinatal agudo, para evaluar la probabilidad de asfixia perinatal según diversas características maternas e intraparto.

Dentro de los resultados se encontró que, las madres menores de 20 años presentaron un incremento en el riesgo (OR: 2,99). La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño observacional y a la posibilidad de confusión residual.

Gupta y col (1996) (33) realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de evaluar la relación entre el trabajo de parto prolongado, la presencia de líquido meconial y la asfixia neonatal. Se incluyeron 1 426 nacidos vivos atendidos en el Hospital SSL de Benarés, de los cuales 14,3 % presentaron líquido meconial.

Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace de AP medido por criterios clínicos, el trabajo de parto prolongado se asoció tanto con la presencia de meconio como con mayor probabilidad de asfixia ($p < 0,001$). El meconio espeso se correlacionó con asfixia severa y mayor mortalidad, lo que significa que su presencia refleja con frecuencia un trabajo de parto largo y difícil. Esta medida fue clínicamente relevante considerando su impacto en los desenlaces perinatales. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño retrospectivo y a la ausencia de medidas de asociación cuantificadas. En conclusión, esta evidencia no respalda una asociación cuantitativa, pero sugiere que el trabajo de parto prolongado, el sufrimiento fetal y el meconio espeso podrían incrementar el riesgo de asfixia neonatal, apoyando la necesidad de monitorización continua y de intervención oportuna.

Aunque la evidencia disponible muestra consistentemente que el parto vaginal instrumentado, el parto inducido, la cesárea y la prolongación del trabajo de parto se asocian con un mayor riesgo de asfixia perinatal, la certeza global es muy baja. Esto se debe a que los estudios son observacionales, presentan heterogeneidad, confusión residual y, en algunos casos, sesgo de indicación. Por estas limitaciones, la asociación debe interpretarse con cautela y no permite establecer causalidad.

#### 4.1.4.2.6 Cesárea

Low y col (1977) (34) realizaron un estudio observacional prospectivo con el objetivo de caracterizar los patrones clínicos, bioquímicos y de frecuencia cardíaca fetal asociados con asfixia intraparto, y su relación con desenlaces neonatales. Se incluyeron 587 partos atendidos en una unidad de cuidado perinatal intensivo, de los cuales 122 fueron clasificados como casos de asfixia fetal mediante análisis seriado de gases y base buffer en sangre fetal y del

cordón umbilical. Se identificaron tres categorías según la duración de la acidosis metabólica: terminal (últimos 15 minutos), una hora y dos horas antes del parto.

Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace de AP, la cesárea fue más frecuente en los grupos con acidosis prolongada (22 % en asfixia de una hora y 44 % en asfixia de dos horas), en comparación con el grupo normal (12 %). Esta intervención se realizó como respuesta clínica ante patrones de desaceleración fetal y acidosis confirmada, lo que sugiere que la cesárea fue utilizada como criterio clínico de sospecha e intervención ante asfixia. Esta medida fue clínicamente relevante, ya que se asoció con menor incidencia de daño cerebral severo y mejor evolución neonatal. La certeza en la evidencia es moderada, respaldada por análisis bioquímico riguroso, aunque limitada por la falta de seguimiento a largo plazo. Abubakar y col (2022) (35) realizaron un estudio prospectivo con el objetivo de evaluar la precisión diagnóstica de la cardiotocografía de admisión (CTG) como herramienta de tamizaje para asfixia perinatal en parturientas de alto riesgo. Se incluyeron 180 mujeres embarazadas a término con factores de riesgo obstétrico, excluyendo aquellas con cesárea electiva, parto pretérmino o condiciones fetales graves. Las participantes fueron sometidas a una CTG de 30 minutos al ingreso a la institución, el trazado se categorizó como tranquilizador, no tranquilizador o anormal. También Se analizaron 175 muestras de sangre de cordón umbilical para determinar pH y déficit de base, para el desenlace de asfixia perinatal definido por déficit de base ≤ −12 mmol/L, la CTG anormal se asoció con una tasa de cesárea de emergencia del 100 % (11/11), y en el 61,1% de estos casos se confirmó asfixia. La cesárea fue el modo de parto en el 14,9 % de los casos totales, siendo la principal intervención ante sospecha de AP en contextos de trazado CTG no tranquilizador o anormal, asociándose con reducción de complicaciones neonatales graves. La certeza en la evidencia es moderada, limitada por el diseño unicéntrico y la falta de seguimiento a largo plazo.

Hall y col (1996) (36) realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de identificar factores maternos asociados a AP. Se analizaron 68 casos de asfixia en 15,964 nacimientos en un hospital terciario en Sudáfrica, excluyendo neonatos < 34 semanas o < 2000 g. La asfixia se definió como Apgar < 6 al minuto 5 de vida. Se observó cesáreas en un 53 %, de las cuales el 44 % se realizaron por sospecha de sufrimiento fetal. 47 % presentaron meconio en el líquido amniótico y prolongación de las etapas del trabajo de parto, lo que sugiere una asociación entre estas condiciones y la necesidad de intervención quirúrgica. Para el desenlace de AP, la cesárea fue el modo de parto de elección en los casos con signos clínicos de sufrimiento fetal, especialmente cuando se acompañaban de meconio y desaceleraciones en la frecuencia cardíaca fetal. Permitió evitar complicaciones como el síndrome de aspiración de meconio, presente en el 34 % de los casos. La certeza en la evidencia es baja debido al diseño retrospectivo y la falta de control de confusores.

La evidencia aportada por los tres estudios identificados (Low 1977, Hall 1996 y Abubakar 2022) muestra una tendencia consistente en el uso de la cesárea como intervención ante sospecha de asfixia perinatal (AP), especialmente cuando se identifican alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal (FCF) o signos de sufrimiento fetal. En contextos de monitorización electrónica (Abubakar, Low, Mahomed), la cesárea fue la respuesta más frecuente ante trazados no tranquilizadores, con tasas entre 14,9 % y 28 %, y en algunos casos se confirmó AP en más del 60 % de los neonatos intervenidos. Hall (1996) también reportó una alta proporción de cesáreas (53 %) por sufrimiento fetal, asociadas a meconio y desaceleraciones. Sin embargo, Mahomed (1992) evidenció que el aumento en la detección de patrones anormales no se traduce necesariamente en mejores desenlaces neonatales, lo que sugiere una sobreutilización potencial en ausencia de confirmación bioquímica. La certeza global de la evidencia es baja, debido a que se basa en estudios clínicos con muestras relevantes, pero

está limitada por la falta de confirmación diagnóstica (pH, gases) en algunos casos, diseño retrospectivo en uno de ellos, y variabilidad en la adherencia a los protocolos. La cesárea aparece como un criterio clínico útil para el manejo de la AP, pero su uso debe estar respaldado por criterios objetivos y la capacidad diagnóstica complementaria.

#### 4.1.4.2.7 Presencia de meconio

Ahmed y col (2021) (14) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis con el objetivo de evaluar los factores intraparto asociados con AP. Se incluyeron 16 estudios con un rango amplio de tamaños muestrales y poblaciones de recién nacidos expuestos a distintos factores de riesgo. Dentro de los resultados se encontró que, la presencia de líquido amniótico meconial incrementó el riesgo 5,58 veces (OR: 5,58; IC 95 %: 4,16 a 7,50), lo que significa una fuerte asociación entre meconio y asfixia, compatible con compromiso fetal intraparto. Esta medida fue clínicamente relevante, considerando que el umbral establecido corresponde a un OR de 2,00. La certeza de la evidencia es muy baja debido a la heterogeneidad clínica y metodológica entre los estudios incluidos.

Su y col (2024) (18) realizaron una revisión sistemática con metaanálisis con el objetivo de examinar los factores intrapartos asociados con AP. Se incluyeron 5 estudios con poblaciones de recién nacidos expuestos a líquido amniótico meconial. Dentro de los resultados se encontró que, la presencia de líquido amniótico meconial incrementó el riesgo 3,28 veces (OR: 3,28; IC 95 %: 2,25 a 4,79), lo que significa una asociación moderada a fuerte entre la exposición y la probabilidad de compromiso neonatal. Esta medida fue clínicamente relevante, considerando un umbral de OR 2,00. La certeza de la evidencia es muy baja debido al número reducido de estudios y a la variabilidad metodológica.

Nadeen y col (2021) (24) realizaron un estudio de casos y controles con el objetivo de identificar los factores intraparto asociados con AP. Se incluyeron 426 recién nacidos: 213 casos con Apgar ≤ 5 al minuto 1 y 213 controles con Apgar > 5. Dentro de los resultados se encontró que la exposición a sufrimiento fetal fue más frecuente en los casos (56 % en comparación con 21 %, p < 0,001), al igual que la presencia de meconio (80 % en comparación con 40 %, p < 0,001), lo que significa una mayor probabilidad de compromiso fetal entre los expuestos. Estas medidas fueron clínicamente relevantes, considerando que duplicaron o triplicaron la frecuencia del evento entre los casos. La certeza de la evidencia es muy baja debido al diseño observacional y a la ausencia de medidas de asociación ajustadas.

Asimismo, Bayih y col. (2021) (27), realizaron un estudio de corte transversal con el objetivo de evaluar los factores intraparto asociados con AP. Se incluyeron recién nacidos evaluados al nacimiento en una institución hospitalaria, considerando la presencia de líquido amniótico teñido de meconio como exposición. Dentro de los resultados se encontró que, el líquido amniótico meconial incrementó el riesgo 2,73 veces (OR: 2,73; IC 95 %: 1,76 a 14,59), lo que significa una asociación positiva entre la exposición y el compromiso neonatal. Esta medida fue clínicamente relevante considerando un umbral de OR 2,00. La certeza de la evidencia es muy baja debido al diseño transversal y al tamaño limitado de la muestra.

Tunç y col. (2022) (17), en una cohorte retrospectiva con 45 neonatos ≥ 35 semanas con AP, encontraron que el líquido amniótico meconial aumentó significativamente el riesgo (OR: 7,62; IC 95 %: 2,39 a 24,22; p = 0,001).

Gurtoo y col. (2024) (37) realizó un estudio de casos y controles con el objetivo de evaluar la relación entre líquido amniótico meconial y desenlaces adversos en recién nacidos con asfixia perinatal. Se incluyeron recién nacidos atendidos en un hospital de India, comparando aquellos con asfixia perinatal frente a controles sin asfixia. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace mortalidad neonatal evaluado durante la hospitalización, el 37 % de los recién nacidos expuestos a meconio que desarrollaron asfixia fallecieron ($p = 0,024$), lo que significa una mayor probabilidad de muerte cuando coexisten meconio y depresión neonatal. Esta medida fue clínicamente relevante por la alta proporción de muertes entre los expuestos. La certeza de la evidencia es muy baja debido al diseño observacional y a la ausencia de medidas de asociación ajustadas.

Bryce y col. (1985) (38) realizaron una revisión metodológica de estudios controlados con el objetivo de evaluar parámetros perinatales relacionados con la depresión neonatal, incluyendo la presencia de meconio, la monitoria fetal, el pH fetal, la puntuación de Apgar y los gases del cordón umbilical. Se incluyeron estudios que analizaron recién nacidos expuestos a líquido amniótico meconial y su relación con puntajes bajos de Apgar.

Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace de Apgar < 7 al primer minuto, la presencia de meconio se asoció con un incremento del riesgo relativo (RR: 8; $p < 0,001$), lo que indica que los neonatos expuestos tuvieron ocho veces más probabilidad de presentar depresión neonatal temprana. En estudios individuales, el RR para Apgar < 7 a los cinco minutos osciló entre 4 y 5, y se reportaron RR de 4 al segundo minuto ($p < 0,005$) y entre 3 y 6 al quinto minuto ($p < 0,02$), lo que sugiere una asociación consistente entre el líquido amniótico meconial y puntajes bajos de Apgar en los primeros minutos de vida.

La certeza de la evidencia es muy baja debido a las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos, desenlace indirecto y la heterogeneidad en las mediciones.

Fernández y col. (2020) (39) realizaron un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo con el objetivo de evaluar el estado neonatal en presencia de líquido amniótico meconial. Se incluyeron 628 nacimientos, de los cuales 39 estuvieron expuestos a meconio, y se evaluó la condición neonatal mediante el puntaje de Apgar. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace depresión neonatal evaluado con Apgar, el 89,74 % de los recién nacidos expuestos presentaron valores normales, lo que significa que, a pesar de la presencia e intensidad del meconio, la mayoría no mostró compromiso clínico inmediato. Esta medida no fue clínicamente relevante para predecir depresión neonatal, dado que la proporción de recién nacidos afectados fue baja. La certeza de la evidencia es muy baja debido al diseño observacional y al reducido número de expuestos.

La evidencia disponible muestra de manera consistente que la presencia de líquido amniótico meconial se asocia con un mayor riesgo de AP y con otros desenlaces adversos como depresión neonatal temprana y mortalidad. Sin embargo, la certeza global de la evidencia es muy baja, debido a que la mayoría de los estudios son observacionales, con heterogeneidad clínica y metodológica, tamaños muestrales reducidos, ausencia de estimaciones ajustadas y medición del desenlace basada con frecuencia en el puntaje de Apgar, que es indirecto. Aunque los metaanálisis reportan incrementos de riesgo clínicamente relevantes (OR entre 2,7 y 7,6), estas limitaciones obligan a interpretar la asociación con cautela y no permiten establecer causalidad.

#### 4.1.4.2.8 Factores relacionados con el peso al nacer

Ahmed y col. (2021) (14) realizaron una revisión sistemática con metanálisis con el objetivo de evaluar los factores neonatales asociados con AP. Se incluyeron 13 estudios con recién nacidos clasificados según peso al nacer, considerando como exposición el bajo peso al nacer (≤ 2 499 g). Dentro de los resultados se encontró que, el bajo peso al nacer incrementó el riesgo 5,59 veces (OR: 5,59; IC 95 %: 4,68 a 6,68), lo que significa una fuerte asociación entre menor peso al nacer y compromiso neonatal. Esta medida fue clínicamente relevante considerando un umbral de OR 2,00. La certeza de la evidencia es muy baja debido a la heterogeneidad clínica entre los estudios y al predominio de diseños observacionales. En conclusión, esta evidencia respalda que el bajo peso al nacer podría estar asociado con mayor probabilidad de AP.

### 4.1.4.3 Pruebas de bienestar fetal

#### 4.1.4.3.1 Perfil biofísico

Ara y col. (2016) (40) realizaron un estudio de exactitud diagnóstica con el objetivo de evaluar el desempeño del Perfil Biofísico Fetal (PBF) para identificar asfixia al nacimiento en fetos pretérmino con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Se incluyeron 105 gestaciones entre 32–36 semanas, clasificando el PBF como normal (8–10 puntos), equívoco (6 puntos) y anormal (2–4 puntos). La asfixia se definió como Apgar < 7 a los 5 minutos.

Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace asfixia al nacer definida por Apgar < 7, el PBF mostró una sensibilidad de 81,82 %, lo que indica que identificó correctamente a la mayoría de los recién nacidos con asfixia, y una especificidad de 88,52 %, lo que refleja una adecuada capacidad para descartar la condición en ausencia de esta. El valor predictivo positivo fue 83,72

% y el valor predictivo negativo 87,09 %, obteniéndose una exactitud global de 85,71 %, lo que significa que el PBF presentó un buen rendimiento global como prueba diagnóstica.

Esta medida fue clínicamente relevante, dado que un PBF ≤ 6 se comportó como un predictor confiable de asfixia al nacimiento en fetos con RCIU. La certeza de la evidencia es muy baja debido al diseño observacional, y el tamaño muestral reducido. En conclusión, esta evidencia respalda el uso del PBF como herramienta de apoyo en la identificación de riesgo de asfixia en fetos pretérmino con RCIU, debido a su adecuado desempeño en las medidas de exactitud diagnóstica.

#### 4.1.4.3.2 Cambios de FHR (Frecuencia Cardíaca Fetal)

Tunç y col. (2022) (17) realizaron un estudio de cohorte retrospectiva con el objetivo de evaluar la asociación entre la FHR intraparto y la presencia de asfixia perinatal. Se incluyeron 152 recién nacidos ≥ 35 semanas, de los cuales 45 casos fueron clasificados con asfixia (Apgar ≤5 al minuto 10, reanimación > 10 minutos o acidosis metabólica con pH ≤ 7,0 o BE ≤ −12) y 107 controles sin estos criterios. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace asfixia perinatal, la presencia de FHR categoría II incrementó el riesgo (OR: 12,08; IC 95 %: 7,08 a 48,85; p < 0,001), mientras que la FHR categoría III antes del trabajo de parto mostró una asociación aún mayor (OR: 15,50; IC 95 %: 8,39 a 56,17; p < 0,001). Estas medidas fueron clínicamente relevantes, aunque la certeza de la evidencia es muy baja debido al diseño retrospectivo y al tamaño muestral limitado.

Soncini y col. (2013) (41) realizaron un estudio observacional con el objetivo de analizar los patrones de frecuencia cardíaca fetal intraparto en 314 fetos ≥ 37 semanas, utilizando las categorías del NICHD 2008: I (normal), II (indeterminada) y III (anormal). Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace asfixia intraparto severa, los patrones categoría III mantenidos ≥ 30 minutos fueron altamente predictivos de compromiso severo, requiriendo intervención inmediata. Esta medida fue clínicamente relevante, aunque la certeza de la evidencia es baja debido al diseño observacional.

Bryce y col. (1985) (38) realizaron una revisión de la literatura con el objetivo de analizar los cambios en la frecuencia cardíaca fetal (FHR) y su relación con marcadores perinatales de asfixia en recién nacidos a término (≥ 36 semanas o > 2 500 g). Se incluyeron estudios que evaluaron la presencia de meconio, acidosis, Apgar bajo y alteraciones en los gases del cordón umbilical. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace Apgar < 7 entre 1–5 minutos, las FHR tardías o variables se asociaron con un riesgo relativo entre 3 a 12 ($p < 0,05$), mientras que la disminución de la variabilidad de la FHR se asoció con RR entre 2 a 11 ($p < 0,05$). Asimismo, una FHR anormal de duración superior a 2 horas se relacionó con Apgar entre 0 y 6 en los primeros 5 minutos, lo que indica una fuerte asociación entre patrones anormales de FHR y depresión neonatal significativa. Esta medida fue clínicamente relevante, aunque la certeza de la evidencia es muy baja debido al tamaño de muestra, la variabilidad entre observadores, equipos usados y la variabilidad metodológica.

La evidencia disponible muestra de manera consistente que los patrones anormales de frecuencia cardíaca fetal, incluyendo desaceleraciones tardías o variables, disminución de la variabilidad, y trazados categoría II–III según el NICHD, se asocian con un mayor riesgo de AP y depresión neonatal significativa. Sin embargo, la certeza global de la evidencia es muy baja, debido al predominio

de diseños observacionales, la variabilidad metodológica y los tamaños muestrales limitados. Aunque, las estimaciones de riesgo reportan asociaciones clínicamente relevantes.

#### 4.1.4.3.3 Monitoreo fetal

##### Cardiotocografía

Nabipour y col. (2023) (42) realizaron un estudio descriptivo-analítico con el objetivo de evaluar diferencias en los patrones de cardiotocografía fetal (CTG) durante la última hora del trabajo de parto entre recién nacidos con y sin asfixia. Se incluyeron 70 recién nacidos vivos, 35 con asfixia y 35 sin asfixia. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace frecuencia cardíaca fetal normal en los últimos 20 minutos antes del parto, la proporción fue 71,4 % en el grupo con asfixia frente a 91,4 % en el grupo sin asfixia ($p = 0,031$). Para el periodo 40–60 minutos antes del parto, se identificaron desaceleraciones en 53,6 % de los neonatos con asfixia frente a 11,1 % en los sin asfixia ($p = 0,004$). Se reportó además una correlación interobservador de Spearman de $r > 0,8$ ($p < 0,0001$). Estas medidas fueron clínicamente relevantes, aunque la certeza es baja por el tamaño muestral pequeño y el diseño no comparativo estricto.

Abubakar y col. (2021) (43) realizaron un estudio prospectivo con el objetivo de determinar la precisión diagnóstica del cardiotocograma de ingreso (CTG) como herramienta de tamizaje para detectar asfixia perinatal en gestantes de alto riesgo en Nigeria. Se incluyeron 175 mujeres, clasificando la CTG según NICE/RCOG en tranquilizadora, no tranquilizadora y anormal. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace asfixia perinatal, la CTG anormal mostró un OR: 14,35 (IC 95 %: 2,61 a 78,84; $p = 0,002$). Se identificó además una sensibilidad del 91 %, especificidad del 68,8 %, valor predictivo positivo del 96,6 %, valor predictivo negativo del 42,3 % y una exactitud global del 88,6 %

para detectar asfixia. Esto significa que una CTG no tranquilizadora o anormal mostró una fuerte asociación, incrementando el riesgo de asfixia más de 14 veces. La medida fue clínicamente relevante, aunque la certeza es baja por el tamaño muestral y la población restringida a gestantes de alto riesgo.

Noren y col. (2003) (44) realizaron un estudio comparativo con el objetivo de evaluar la capacidad del monitoreo fetal combinado con análisis automático del segmento ST (CTG + ST) para prevenir asfixia intraparto, acidosis metabólica y encefalopatía neonatal. Se incluyeron 4 966 mujeres con embarazo único, presentación cefálica y >36 semanas, atendidas en tres hospitales de Suecia; 2 519 fueron monitorizadas con CTG + ST y 2 447 con CTG sola. Se identificaron 351 recién nacidos que requirieron UCI, de los cuales 29 casos presentaron asfixia intraparto. Para el desenlace alteraciones del segmento ST, el estudio mostró que en 18/20 casos de asfixia, los cambios del ST aparecieron > 20 minutos antes del parto, lo que representa una ventana útil para intervención clínica. Esta medida fue clínicamente relevante al mejorar la detección de asfixia y encefalopatía moderada o severa en comparación con la CTG sola; sin embargo, la certeza de la evidencia es baja debido a la ausencia de aleatorización.

El estudio presenta un riesgo global de sesgo bajo, al tratarse de un ensayo clínico aleatorizado, lo cual fortalece su validez interna al minimizar el sesgo de selección y de confusión mediante la asignación aleatoria de los participantes a los grupos de intervención. Además, la evaluación de los resultados neonatales incluyó cierto grado de cegamiento, lo que contribuye a reducir el sesgo de detección. No obstante, se identificó un riesgo moderado de sesgo de desempeño, debido a que el personal clínico conocía la asignación de los participantes, lo que pudo influir en la toma de decisiones durante el monitoreo intraparto. También existe un posible sesgo de información asociado a la

interpretación subjetiva de los trazados cardiotocográficos. En conjunto, el estudio mantiene una adecuada confiabilidad metodológica, y sus hallazgos pueden considerarse robustos para sustentar recomendaciones en la práctica clínica.

Low y col. (1977) (45) realizaron un estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva cuyo objetivo fue evaluar la relación entre los patrones cardiotocográficos intraparto y la asfixia perinatal. El estudio incluyó 587 partos con registro cardiotocográfico continuo, correlacionando las alteraciones del monitoreo fetal con parámetros bioquímicos del cordón umbilical (pH y lactato) y con el puntaje de Apgar al nacimiento.

Los autores demostraron una asociación consistente entre la acidosis metabólica intraparto y la presencia de desenlaces neonatales adversos, aportando evidencia relevante para la interpretación clínica de la monitorización fetal. La asfixia fetal se definió mediante una base amortiguadora (BB) de la arteria umbilical < 36,1 mEq/L. Los factores clínicos asociados de manera significativa con asfixia incluyeron el nacimiento pretérmino (18 % en el grupo con asfixia frente a 10 % en el grupo normal; $p < 0,01$) y la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) (21 % frente a 6 %; $p < 0,001$).

El diagnóstico de asfixia se corroboró por un pH promedio significativamente menor en la arteria umbilical (por ejemplo, 7,122 en la categoría de asfixia frente a 7,272 en el grupo normal), así como por un incremento significativo en la concentración de lactato umbilical (49,1 mg/100 ml en el grupo con asfixia frente a 23,3 mg/100 ml en el grupo normal; $p < 0,001$).

En relación con el monitoreo fetal durante las dos horas previas al nacimiento, los patrones marcados de desaceleraciones totales (54–61 %) y los patrones moderados o marcados de desaceleraciones tardías (59–68 %) fueron significativamente más frecuentes en el grupo con asfixia en comparación con el grupo normal (34 % y 31 %, respectivamente; $p < 0,001$).

Finalmente, los desenlaces neonatales adversos fueron más frecuentes en el grupo con asfixia, evidenciados por bajas puntuaciones de Apgar, un mayor riesgo de síndrome de dificultad respiratoria moderado o severo (3,3 % frente a 0,6 %; $p < 0,02$) y la aparición de síntomas neurológicos en 12 recién nacidos (10 %) del grupo con asfixia, en contraste con un único caso en el grupo sin asfixia.

La evidencia disponible muestra de forma consistente que los patrones anormales de frecuencia cardíaca fetal, incluyendo desaceleraciones tardías o repetidas, disminución de la variabilidad, trazados categoría II–III y alteraciones del segmento ST, se asocian con un mayor riesgo de AP y acidosis neonatal. Aunque la magnitud de las asociaciones reportadas es clínicamente relevante, la certeza global de la evidencia es baja, debido al predominio de estudios observacionales, la ausencia de control adecuado de confusores, variabilidad metodológica y tamaños muestrales pequeños. En conjunto, estos hallazgos apoyan el valor de la CTG, especialmente cuando se combina con análisis del segmento ST, se configuran como probables herramientas para la identificación temprana de compromiso hipóxico intraparto, aunque la evidencia debe interpretarse con cautela.

#### 4.1.4.4 Criterios clínicos y bioquímicos en el neonato.

##### 4.1.4.4.1 Apgar

Chakkarapani y col (2025) en un artículo de revisión que sintetiza el estado del arte de la encefalopatía neonatal y la EHI, que, se define operativamente en la investigación clínica mediante un puntaje de Apgar bajo, utilizado siempre en combinación con otros indicadores perinatales graves como la acidosis metabólica o la necesidad de reanimación extendida. La literatura de revisión y los estudios de cohortes confirman que la asfixia es sugerida por un Apgar a los bajo tras el nacimiento. Esta puntuación fue el estándar de inclusión en la mayoría de los grandes ensayos controlados aleatorizados (ECA) de hipotermia terapéutica en países de altos ingresos (HICs), incluidos CoolCap, NICHD, TOBY, ICE y neo.nEuro. Por otro lado, los estudios realizados en países de ingresos bajos y medios (LMICs), como el HELIX trial y los trabajos de Akisu, Lin, Zhou y Robertson, frecuentemente han utilizado criterios basados en un puntaje de Apgar a los 5 minutos o la necesidad de reanimación continuada a los 5 o 10 minutos, reflejando variaciones pragmáticas en la definición de asfixia en diferentes entorno. La certeza en la evidencia es baja debido a que proviene de ECAS y estudios observacionales con una marcada heterogeneidad dado los contextos en donde fueron realizados, el riesgo de sesgo de los estudios para controlar variables de confusión, así como heterogeneidad en la mediciones (46).

Sharma (2024) (47) realizó un estudio multicéntrico transversal con el objetivo de comparar la capacidad diagnóstica del puntaje Apgar, el pH de cordón y el lactato para identificar AP. Se incluyeron 115 recién nacidos con Apgar < 7 al minuto 1. Para el desenlace asfixia perinatal, se encontró que Apgar < 5, pH de cordón < 7,1 y lactato > 5 mmol/L se asociaron significativamente con asfixia. El Apgar < 5 mostró correlación fuerte con asfixia moderada a severa (r =

−0,67; p < 0,01). Esta medida fue clínicamente relevante por su capacidad para identificar compromiso temprano. La certeza de la evidencia es baja porque el estudio es observacional transversal, no tiene grupo control ni seguimiento, y sus resultados se limitan al periodo neonatal inmediato, lo que impide establecer causalidad o generalizar los hallazgos.

Njie y col. (2023) (48) realizaron un estudio transversal con el objetivo de evaluar la capacidad diagnóstica del Apgar para identificar AP comparado con el estándar de referencia (pH de cordón < 7,0 y compromiso neurológico). Se incluyeron 102 neonatos a término. Para el desenlace AP, el Apgar a los 5 minutos mostró sensibilidad 71 % (IC 95 %: 48 a 89 %), especificidad 89 % (IC 95 %: 80 a 95 %), VPP 62 % (IC 95 %: 41 a 81 %), VPN 92 % (IC 95 %: 0,84 a 0,97) y exactitud global 85 % (IC 95 %: 77 a 92 %). La medida fue clínicamente relevante por su alto VPN, útil para descartar asfixia. La certeza de la evidencia es baja por el diseño transversal.

Lorizzo (2021) (49) realizó un análisis observacional con el objetivo de determinar el valor predictivo del Apgar a los 5 minutos para identificar AP. Se reportó un AUC de 0,74 (IC 95 %: 0,63 a 0,86), indicando que, en el 74 %, un recién nacido con asfixia tendrá un puntaje de Apgar menor que uno sin asfixia. Para el desenlace de AP, esta capacidad discriminativa fue moderada. La medida fue clínicamente relevante, aunque insuficiente para diagnóstico aislado. La certeza de la evidencia es baja por tratarse de un diseño no especificado y ausencia de detalles poblacionales.

Cnattingius y col. (2020) (50) realizaron una cohorte poblacional con el objetivo de evaluar la asociación entre el puntaje Apgar a los 5 minutos y la mortalidad por asfixia. Se incluyeron 85 076 recién nacidos a término en Suecia (2008–2013). Para el desenlace mortalidad por asfixia, se encontró que Apgar ≤ 3 se

asoció con un riesgo más de 300 veces mayor que un Apgar 10. Apgar 9–10 mostró un RR entre 1 y 2; Apgar 7–8, RR 13; Apgar 4–6, RR 72; y Apgar 0–3, RR 313. Estas medidas fueron altamente relevantes clínicamente por su fuerte gradiente de riesgo. La certeza de la evidencia es moderada, sustentada en una cohorte grande y bien definida.

Del Riesgo y col. (2017) (25)realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de evaluar la relación entre el puntaje Apgar y el compromiso neurológico en recién nacidos. Se incluyeron 887 recién nacidos (124 con AP y 763 con dificultad respiratoria). Para el desenlace compromiso neurológico asociado a asfixia, se encontró que el 65,6 % de los recién nacidos con asfixia presentó Apgar 4–7 al primer minuto y el 23 % ≤ 5. El puntaje Apgar mostró una sensibilidad del 47 % y especificidad del 90 %. La medida fue clínicamente limitada por la baja sensibilidad, lo que implica riesgo de omitir casos. La certeza de la evidencia aportada por este estudio es baja, debido a que se trata de un diseño observacional descriptivo basado en datos secundarios del sistema de registro hospitalario, lo que puede introducir sesgos de información. Además, el análisis se limita a la descripción de frecuencias y porcentajes, sin utilizar medidas de asociación ni ajustar por variables confusoras, lo cual reduce la validez interna y dificulta establecer relaciones causales confiables. Asimismo, al haberse realizado en un único centro hospitalario, la capacidad de generalización de los resultados a otras poblaciones o contextos es limitada.

Dalili y col. (2015) (51) realizaron una cohorte prospectiva con el objetivo de evaluar la capacidad del puntaje Apgar convencional (0–10) a 1, 5 y 10 minutos para predecir AP. Se incluyeron 464 recién nacidos con edad gestacional 26–40 semanas (53 % pretérmino), a quienes se realizó gasometría arterial de cordón (pH, déficit de base, $PCO_2$, $PO_2$, $HCO_3^-$). Para el desenlace asfixia (pH ≤ 7,00 y déficit de base ≥ 12 mmol/L), el Apgar mostró sensibilidad 81 %, especificidad

81 %, VPP 73,3 %, VPN 92,8 % y un AUC de 0,887 (IC 95 %: 0,83 a 0,94), con una correlación débil con pH (r = 0,13; p = 0,008). Estas medidas fueron moderadamente relevantes, principalmente por el alto VPN que permite descartar asfixia. La certeza de la evidencia es baja por tratarse de una cohorte observacional con tamaño muestral limitado.

Chen y col. (2006) (52) realizaron un estudio prospectivo con el objetivo de evaluar la validez del puntaje Apgar como único criterio diagnóstico de AP, y establecer un estándar diagnóstico más preciso mediante su combinación con el pH de sangre umbilical y el daño orgánico. Se incluyeron 10376 recién nacidos, quienes fueron evaluados con Apgar al minuto 5, gasometría de cordón y valoración de daño orgánico. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace asfixia neonatal definido por pH y daño orgánico, un Apgar < 7 al minuto 5 presentó una sensibilidad del 100 %, pero una concordancia real con asfixia del 50,9 %, lo que indica que, aunque no omite casos, sobrestima el diagnóstico. La combinación Apgar < 7 + pH < 7,00 mostró una especificidad del 99,1 %, mientras que Apgar < 7 + pH < 7,20 alcanzó sensibilidad del 100 %. Estas medidas fueron clínicamente relevantes, dado que permitieron mejorar tanto la identificación como la confirmación de asfixia. La certeza de la evidencia proveniente de este estudio es baja, dado que corresponde a un diseño observacional descriptivo sin grupo comparativo, lo cual limita la posibilidad de establecer relaciones causales. Además, la información utilizada depende de registros clínicos y mediciones susceptibles a variabilidad en su interpretación, lo que incrementa el riesgo de sesgo de información. El estudio tampoco incorpora análisis ajustados por posibles factores de confusión ni seguimiento a largo plazo de los recién nacidos, lo que reduce su validez interna y su aplicabilidad clínica. Finalmente, al tratarse de datos obtenidos en un único centro hospitalario, la generalización de los resultados a otras poblaciones o contextos asistenciales es limitada.

La evidencia muestra que el puntaje Apgar, especialmente a los 5 minutos, tiene utilidad como marcador clínico inicial y como indicador pronóstico de mortalidad y compromiso neonatal; sin embargo, su capacidad diagnóstica aislada para confirmar asfixia perinatal es limitada por su baja especificidad y su correlación débil con el pH de cordón y el daño orgánico. Aunque algunos estudios reportan sensibilidades altas o valores predictivos negativos adecuados para descartar asfixia, otros muestran baja sensibilidad y riesgo de omitir casos. La certeza global de la evidencia es baja, debido a la predominancia de diseños observacionales, heterogeneidad en definiciones, variabilidad metodológica y ausencia frecuente de medidas ajustadas; solo una cohorte poblacional aporta certeza moderada al demostrar un fuerte gradiente pronóstico entre Apgar y mortalidad. En conjunto, la evidencia no respalda el uso del Apgar como prueba diagnóstica única, recomendándose complementarlo con pH de cordón, lactato y evaluación neurológica para una confirmación adecuada.

#### 4.1.4.4.2 Apgar y pH

Hardani y col. (2015) (53) realizaron un estudio prospectivo de cohorte observacional con el objetivo de comparar el puntaje Apgar con un puntaje combinado que integra la condición fisiológica y las intervenciones de reanimación a 1, 5 y 10 minutos. Se incluyeron 2 200 nacidos vivos y se evaluó una submuestra de 464 recién nacidos con diagnóstico de asfixia definido por pH de cordón < 7,00, Apgar < 3 a los 5 minutos, signos neurológicos o fallo multiorgánico. Para evaluar el desenlace asfixia perinatal (medido por los criterios diagnósticos combinados), se identificó una frecuencia de 9,3 % en la submuestra (aprox. 43 casos). El puntaje combinado mostró sensibilidad 97 %, especificidad 96 % y un AUC de 0,99, mientras que el puntaje Apgar convencional presentó sensibilidad 88 %, especificidad 70 % y un AUC de 0,60 ($p < 0,001$), lo que significa que el puntaje combinado tuvo un desempeño diagnóstico sustancialmente superior para identificar asfixia, particularmente en

prematuros o recién nacidos que requieren reanimación. Esta medida fue clínicamente relevante, aunque la certeza en la evidencia es muy baja debido al uso de una submuestra, riesgo de sesgo de selección y al carácter observacional del estudio.

Gilstrap y col. (1989) (54) realizaron un estudio observacional de cohorte con el objetivo de precisar los criterios clínicos y bioquímicos para definir asfixia al nacer. Se incluyeron 2 738 partos únicos a término con complicaciones intraparto, en los que se evaluó el pH arterial de cordón y el puntaje Apgar como medidas diagnósticas. Para el desenlace depresión neonatal, medido mediante Apgar a 1 y 5 minutos, se identificó que aproximadamente 50 % de los recién nacidos con pH < 7,00 presentaron un Apgar ≤6, frente a menos de 1 % cuando el pH fue ≥ 7,25, lo que indica que la acidosis severa se asocia estrechamente con depresión clínica significativa.

Asimismo, la combinación de acidosis severa y puntaje Apgar bajo se asoció con mayor morbilidad neurológica, mientras que un pH bajo con Apgar > 3 no mostró alteraciones neurológicas, lo que significa que el puntaje de Apgar por sí solo no permite clasificar adecuadamente el riesgo neurológico. Esta medida fue clínicamente relevante, ya que la combinación del estado ácido-base y el Apgar mejora la detección de neonatos en riesgo; sin embargo la certeza de la evidencia es baja porque el estudio presenta limitaciones inherentes a su diseño descriptivo, incluyendo ausencia de grupo control, posible sesgo de selección, dependencia de registros clínicos y evaluaciones subjetivas como el Apgar, falta de control por factores de confusión y ausencia de seguimiento más allá del periodo neonatal. Además, los autores reconocen explícitamente la falta de seguimiento como una limitación significativa, lo que restringe la capacidad de atribuir secuelas neurológicas únicamente a eventos intraparto.

La evidencia disponible muestra que ni el puntaje Apgar ni el pH de cordón por sí solos son suficientes para diagnosticar asfixia perinatal de manera precisa; sin embargo, su combinación mejora sustancialmente la identificación del riesgo neurológico. Gilstrap y col. demostraron que la acidosis severa acompañada de Apgar bajo se asocia estrechamente con depresión neonatal y mayor morbilidad, mientras que valores discordantes (pH bajo con Apgar aceptable) no predicen daño neurológico. Por su parte, Hardani y col. evidenciaron que un puntaje combinado que integra fisiología y reanimación supera ampliamente al Apgar convencional en sensibilidad, especificidad y capacidad discriminativa para detectar asfixia. La certeza global de esta evidencia es muy baja, debido al carácter observacional de los estudios, el riesgo de confusión y limitaciones en diseño y selección. En conjunto, los hallazgos respaldan el uso del Apgar complementado con pH de cordón o puntajes clínicos ampliados, y no como criterio diagnóstico único.

#### 4.1.4.4.3 Apgar y gases de cordón

Doğan y col. (2024) (55) realizaron un estudio de cohorte retrospectiva con el objetivo de evaluar la relación entre los parámetros de gasometría de cordón umbilical y los puntajes de Apgar al 1 y 5 minutos. Se incluyeron 593 recién nacidos a término, categorizándose la acidemia y estableciéndose puntos de corte para déficit de base, lactato y desenlaces neonatales adversos.

Dentro de los resultados se encontró que los desenlaces adversos se asociaron con puntajes más bajos ($p < 0,001$) y con mayor severidad de acidemia ($p = 0,007$); sin embargo, las correlaciones entre puntaje Apgar y parámetros de gasometría fueron débiles ($r < 0,2$), lo que significa que los parámetros aislados de gasometría no predicen adecuadamente desenlaces neonatales. Esta medida no fue clínicamente relevante cuando los parámetros se usaron de forma

individual. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño retrospectivo y a la presencia potencial de factores de confusión.

Dudenhausen y col. (2007) (56) realizaron un estudio de cohorte retrospectiva con el objetivo de evaluar la morbilidad neonatal temprana según el pH y el exceso de base de la arteria umbilical, y su relación con el puntaje Apgar al minuto 1, 5 y 10. Se incluyeron 1 173 recién nacidos a término, registrándose los valores de pH y exceso de base al nacimiento y comparándolos con la frecuencia de Apgar < 7 y con los traslados a cuidado neonatal.

Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace Apgar < 7, los puntajes bajos y los traslados aumentaron cuando el pH fue < 7,10 y el exceso de base fue < −10 mmol/L, lo que significa que existe correlación entre depresión neonatal temprana y mayor severidad de acidosis metabólica. Esta medida fue clínicamente relevante al mostrar que umbrales combinados de pH y exceso de base permiten anticipar riesgo de compromiso neonatal. Sin embargo, la certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño retrospectivo y a la posibilidad de factores de confusión no controlados.

Low y col. (1977) (34) realizaron un estudio observacional retrospectivo con el objetivo de describir las características clínicas, los patrones de frecuencia cardíaca fetal y las complicaciones neonatales asociadas con asfixia fetal intraparto. Se incluyeron 587 pacientes atendidos en una unidad de cuidados intensivos perinatales, clasificados según su estado ácido-base en un grupo normal (n = 465) y un grupo con asfixia (n = 122), definidos por mediciones seriadas de pH, base de tampón y tensión de oxígeno en sangre capilar fetal y arteria umbilical.

Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace asfixia intraparto, medido por alteraciones del estado ácido-base, el grupo con asfixia presentó pH y parámetros buffer más bajos que el grupo normal desde 2 horas antes del parto y al nacimiento, lo que indica acidosis metabólica progresiva. Para el desenlace neonatal, la morbilidad fue mayor en el grupo con asfixia, identificándose incremento de Apgar bajo, mayor incidencia de dificultad respiratoria (3,3 % frente a 0,6 %) y síntomas neurológicos en 10 % de los recién nacidos, incluidos dos fallecimientos con daño cerebral confirmado por autopsia. Esto significa que los parámetros ácido-base y los patrones anormales de FHR permiten identificar mayor riesgo de complicaciones neonatales. Estas medidas fueron clínicamente relevantes, aunque la certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño retrospectivo, la clasificación clínica por subgrupos y el riesgo de factores de confusión.

La evidencia muestra de manera consistente que los parámetros del estado ácido-base, incluyendo pH bajo, exceso de base alterado y acidosis metabólica progresiva, se asocian con mayor probabilidad de asfixia intraparto y con incremento de la morbilidad neonatal temprana, especialmente cuando se combinan con un puntaje Apgar bajo. Sin embargo, tanto el Apgar como los parámetros aislados de gasometría muestran correlaciones débiles y desempeño limitado cuando se utilizan de forma individual. La certeza global de la evidencia es muy baja, debido al predominio de estudios retrospectivos, posible confusión residual y variabilidad en los criterios diagnósticos. En conjunto, los hallazgos respaldan la evaluación integrada del pH de cordón, el exceso de base y el puntaje Apgar, más que el uso de cualquiera de ellos como predictor aislado.

#### 4.1.4.4.4 Apgar y mortalidad

Dueñas y col. (2025) (57) realizaron un estudio de casos y controles con el objetivo de evaluar la asociación entre el puntaje Apgar al 5 minutos y la mortalidad neonatal temprana (< 24 h). Se incluyeron 581 casos (muerte < 24 h) y 1 563 controles (muerte ≥ 24 h), con una población compuesta por 53,2 % varones, edad gestacional media de 30,8 semanas y peso medio de 1 525,2 g; 56,0 % nacieron por cesárea y coexistieron prematuridad (39,4 %), asfixia (31,2 %) e infecciones (24,7 %). El 17,4 % presentó Apgar ≤ 3 a los 5 minutos.

Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace mortalidad neonatal temprana, Apgar ≤ 3 a los 5 minutos se asoció con un OR ajustado de 20,65 (IC 95 %: 5,99 a 71,28; p < 0,001), lo que significa un incremento sustancial del riesgo de muerte en el periodo neonatal temprano. Esta medida fue clínicamente relevante; sin embargo, la certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño retrospectivo, la posibilidad de confusión residual, la ausencia de un grupo de sobrevivientes y el hecho de que toda la población estudiada corresponde únicamente a neonatos fallecidos, lo que limita la inferencia causal.

En conclusión, esta evidencia respalda el uso del puntaje Apgar al 5 minutos como predictor de mortalidad neonatal temprana, debido a su fuerte asociación con el desenlace evaluado.

#### 4.1.4.4.5 pH, gases arteriales, déficit de base

Mori y col. (2024) (58) realizaron un estudio prospectivo observacional con el objetivo de evaluar parámetros de gases arteriales como predictores de desenlaces en recién nacidos con AP. Se incluyeron 144 neonatos con diagnóstico clínico de AP (pH < 7,30 en la primera hora y Apgar < 7 a los 5 minutos), excluyendo malformaciones mayores y peso extremadamente bajo, a

quienes se midieron pH, $HCO_3$, $PaO_2$ y $PaCO_2$ dentro de la primera hora de vida para comparar desenlaces clínicos (alta, alta con antiepilépticos y muerte).

Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace mortalidad según categorías de pH, la muerte ocurrió en 70 % de los neonatos con pH < 7,2, en 13,6 % con pH entre 7,20–7,29, y en 0 % con pH ≥ 7,3 (p < 0,0001), lo que significa que niveles más bajos de pH se relacionan con mayor riesgo de muerte. Esta medida fue clínicamente relevante, dado que la magnitud del efecto mostró clara estratificación del riesgo. Asimismo, para el desenlace mortalidad según niveles de $HCO_3$, la mortalidad fue 85,7 % cuando el $HCO_3$ fue < 10 mmol/L, 16,1 % entre 10–15 mmol/L y 4 % entre 15–24 mmol/L (p < 0,0001), indicando que menor reserva alcalina se asocia con mayor probabilidad de muerte. La especificidad para predecir mortalidad fue 99,18 % para el $HCO_3$ y 97,54 % para el pH, mientras que la sensibilidad fue baja (27,3 % y 31,8 %, respectivamente). La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño observacional, a la ausencia de comparador independiente y a la posibilidad de confusión residual.

Descourvières y col. (2022) (59) realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de clasificar los tipos de hipoxia intraparto y describir la secuencia de alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal en neonatos con acidemia metabólica severa. Se incluyeron 132 neonatos nacidos a término, con pH arterial umbilical < 7,0, excluyendo prematuridad, embarazos múltiples y malformaciones congénitas.

Dentro de los resultados, para el desenlace patrón de hipoxia intraparto medido mediante análisis clínico y de trazado fetal, se identificó que la hipoxia gradual fue la presentación más frecuente (47 %), seguida por hipoxia aguda (27,3 %) y subaguda (10,6 %). En los casos de hipoxia gradual, la primera alteración observada fue la desaceleración (77,4 %), seguida por aumento de la frecuencia

cardíaca y pérdida de la variabilidad. Para el desenlace morbilidad neonatal, evaluado mediante dificultad respiratoria e ingreso a UCIN, se reportó que el 40,5 % presentó dificultad respiratoria y el 15,9 % requirió cuidado intensivo, lo que significa que la acidemia severa se asocia con riesgo elevado de complicaciones inmediatas. Estas medidas no fueron clínicamente relevantes para establecer criterios diagnósticos, ya que el estudio describe patrones fisiopatológicos pero no evalúa sensibilidad, especificidad, valores predictivos ni umbrales operativos. La certeza de la evidencia es muy baja, debido al diseño retrospectivo, la falta de grupo comparador con pH normal, el tamaño muestral limitado y la ausencia de ajuste por factores de confusión. Ésta evidencia no respalda el uso del pH < 7,0 como herramienta diagnóstica única para AP, aunque confirma su asociación con morbilidad neonatal y apoya su empleo dentro de una estrategia integrada junto con la interpretación de patrones de FHR.

Castelijn y col. (2018) (26) realizaron un estudio de cohorte retrospectiva con el objetivo de analizar la frecuencia de distrés fetal intraparto y su relación con parámetros bioquímicos del pH de arteria umbilical. Se incluyeron 479 mujeres con diabetes (117 tipo 1, 59 tipo 2 y 303 gestacional) y 15 260 controles sin diabetes, todos con partos entre 2004 y 2014. Se definió distrés fetal mediante patrón anormal en la cardiotocografía o pH < 7,20, y se verificó con análisis de sangre de cordón.

Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace acidemia al nacimiento (pH < 7,20), los neonatos de madres con diabetes tipo 1 presentaron mayor riesgo (OR: 1,88; IC 95 %: 1,23 a 2,87), y para acidosis severa (pH < 7,10), el OR ajustado fue 3,35 (IC 95 %: 1,79 a 6,27), incluso tras ajustar por edad materna, paridad, hipertensión, macrosomía y prematuridad. Esto significa que la diabetes materna, especialmente tipo 1, incrementa de forma

clínicamente relevante la probabilidad de acidosis neonatal. Sin embargo, esta medida no fue diseñada para evaluar la utilidad diagnóstica del pH, sino su rol como desenlace, y la certeza de la evidencia es muy baja debido al diseño retrospectivo, la ausencia de medidas de desempeño diagnóstico y el riesgo de confusión residual.

Dalili y col. (2015) (51) realizaron un estudio de cohorte prospectivo con el objetivo de comparar cuatro sistemas de puntuación Apgar en la predicción de asfixia perinatal y sus desenlaces neurológicos tempranos. Se incluyeron 464 neonatos, definidos como casos de asfixia según criterios clínicos y bioquímicos (pH umbilical ≤ 7,00 y déficit de base ≥ 12 mmol/L), y se evaluaron los valores de pH y déficit de base de sangre de cordón para analizarlos en relación con los distintos puntajes Apgar.

Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace pH umbilical, el pH promedio fue 7,25 ± 0,09, y para el desenlace déficit de base, el valor promedio fue 2,2 ± 4 mmol/L, lo que significa que la población presentó, en general, equilibrio ácido–base dentro de parámetros fisiológicos. Las correlaciones entre los puntajes Apgar y los parámetros bioquímicos mostraron que el Combined-Apgar score presentó la asociación más fuerte tanto con el pH (r: 0,31; p < 0,001) como con el déficit de base (r: 0,32; p < 0,001), seguido por el Specified-Apgar score (r: 0,24 con pH; p < 0,001). Esta medida fue clínicamente relevante, dado que la fuerza de correlación indica que los valores bioquímicos se alinean con la clasificación clínica de la asfixia. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño observacional, la ausencia de grupo comparador independiente y la posibilidad de confusión residual.

Wayenberg y col. (2005) (60) realizaron un estudio prospectivo observacional con el objetivo de evaluar diversos indicadores clínicos y bioquímicos de asfixia en las primeras horas de vida y su capacidad para predecir el pronóstico neurológico neonatal a corto plazo. Se incluyeron 72 neonatos con asfixia severa al nacer, definidos por sufrimiento fetal intraparto, Apgar < 7 al minuto o a los cinco minutos y presencia de síndrome de hipoperfusión (BD30 > 10 mEq/L). Doce neonatos fueron excluidos por intoxicación neonatal u otros trastornos neurológicos, por lo que 60 neonatos fueron analizados. Se registraron diez indicadores clínicos y bioquímicos durante las dos primeras horas de vida y se compararon con la evolución neurológica evaluada hasta los 5 días de vida.

Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace diagnóstico de asfixia grave, el pH arterial y el déficit de base a los treinta minutos de vida (BD = 30) fueron los criterios con mejor desempeño, lo que significa que la alteración temprana del equilibrio ácido-base se relacionó de forma más estrecha con la presencia de asfixia severa. Esta medida no fue clínicamente relevante para el pronóstico, dado que careció de valor predictivo positivo. Para el desenlace pronóstico neurológico a corto plazo, una puntuación única establecida a los 30 minutos, basada en el estado de conciencia, la respiración y los reflejos neonatales, mostró el mejor comportamiento predictivo. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño observacional, al tamaño muestral reducido, a la heterogeneidad clínica y al riesgo de confusión no controlado.

Es un estudio de cohorte prospectiva con recién nacidos a término y signos clínicos anormales persistentes a los 30 minutos de vida, un déficit de base arterial (BD30) ≥ 14 mmol/L presentó una sensibilidad de 73 % y una especificidad de 82 % para predecir encefalopatía neonatal moderada o severa. La certeza de la evidencia es muy baja, debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión por el bajo número de casos. No obstante, la relación entre BD30 y

la gravedad neurológica, junto con la coherencia con otros trabajos que usan pH bajo + BD elevado para definir acidosis metabólica, apoya el uso del déficit de base como criterio importante en la clasificación de la asfixia perinatal.

Loh y col. (1998) (61) realizaron un estudio prospectivo con el objetivo de establecer el rango normal de los valores de gases en sangre del cordón umbilical al momento del parto y su relación con la asfixia perinatal (AP). Se incluyeron 205 recién nacidos (153 partos vaginales y 52 cesáreas), excluyendo aquellos con anomalías fetales o alteraciones significativas de la FHR, y se analizó sangre arterial y venosa del cordón umbilical para comparar los valores entre modos de nacimiento. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace valor de pH arterial umbilical, el pH promedio fue 7,21 en partos vaginales y 7,22 en cesáreas, identificándose un límite inferior estadístico de 7,05 como umbral para indicar AP, lo que significa que valores por debajo de dicho punto reflejan alteración metabólica compatible con compromiso fetal. Esta medida fue clínicamente relevante considerando que el umbral de 7,05 permitió discriminar casos con alteración metabólica significativa. En un seguimiento adicional se observó que 5 neonatos con pH < 7,05 (todos < 7,00) presentaron etiologías graves como abrupción o ruptura uterina y desarrollaron desenlaces adversos, incluidos hipoxia, convulsiones, encefalopatía hipóxico-isquémica y un caso de muerte neonatal. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño observacional, el tamaño muestral limitado y la ausencia de comparadores clínicos adicionales.

Low y col. (1997) (34) realizaron un estudio descriptivo basado en evidencia previa y observaciones clínicas con el objetivo de proponer una clasificación clínica de la asfixia fetal intraparto según grados de acidosis metabólica y sus consecuencias neonatales. Se incluyeron datos poblacionales de recién nacidos, con una estimación aproximada de que 2 % de los partos presentan acidosis

metabólica significativa definida por un déficit de base en la arteria umbilical ≥ 12 mmol/L, utilizada como indicador de exposición a asfixia. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace complicaciones neonatales asociadas a acidosis metabólica, se identificó que un déficit de base > 12 mmol/L se relacionó con complicaciones como encefalopatía neonatal y disfunción cardiovascular, respiratoria o renal, mientras que déficits > 16 mmol/L ocurrieron en 0,5 % de los partos, lo que significa un aumento progresivo del riesgo clínico conforme se incrementa la severidad de la acidosis. Esta medida fue clínicamente relevante considerando que el umbral de déficit ≥ 12 mmol/L se utiliza ampliamente para definir acidosis significativa. La certeza en la evidencia es muy baja debido a la ausencia de un diseño analítico, la falta de mediciones comparativas directas y la dependencia de estudios heterogéneos previos.

VandenBerg y col. (1996) (62) realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con el objetivo de determinar la utilidad de un pH arterial umbilical < 7,00 para predecir morbilidad y mortalidad neonatal. Se incluyeron 168 neonatos, conformados por 84 recién nacidos con acidosis (pH < 7,00) pareados con 84 controles (pH > 7,24), con seguimiento hasta los 28 días postparto. No hubo intervención, pues el estudio comparó la evolución clínica entre ambos grupos para evaluar desenlaces neonatales tempranos.

Coughtrey y col. (1991) (63) realizaron un estudio prospectivo con el objetivo de identificar las causas subyacentes del distrés fetal y neonatal en recién nacidos con meconio en el líquido amniótico y distrés respiratorio. Se incluyeron 49 recién nacidos, de los cuales 44 eran a término, y se evaluaron de manera sistemática la cardiotocografía (continua o intermitente), el pH de cordón y el puntaje Apgar.

Para el desenlace asfixia bioquímica, medido como pH < 7,10 y déficit de base > 12, se identificó una frecuencia del 45 %, mientras que la asfixia clínica, medida como Apgar < 7 a los 5 minutos, ocurrió en el 39 %. Se encontró una correlación significativa entre la cardiotocografía anormal y el pH bajo (p = 0,038), lo que indica que la alteración del registro fetal se asocia con evidencia bioquímica de asfixia. Sin embargo, esta medida no fue clínicamente relevante para establecer un criterio diagnóstico único, dado que el estudio no evaluó sensibilidad, especificidad ni valores predictivos, y analizó múltiples factores concomitantes como corioamnionitis (74 %) o disminución del grosor del pliegue cutáneo.

La certeza en la evidencia es muy baja, debido al tamaño muestral reducido, el diseño observacional, la ausencia de medidas de desempeño diagnóstico y la presencia de múltiples factores de confusión.

Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace morbilidad neonatal (medida por necesidad de reanimación), los neonatos con pH < 7,00 presentaron 61 % de reanimación frente a 7 % en los controles (p < 0,001), lo que significa un aumento absoluto y relativo marcado del riesgo, clínicamente relevante dado que supera ampliamente cualquier umbral clínico aceptado para identificar compromiso neonatal inmediato. Se observaron también diferencias importantes en otros desenlaces: intubación (24 en comparación con 2 casos; p < 0,001), ingreso a UCIN (32 % en comparación con 8 %; p <0,001), complicaciones neurológicas (23 % en comparación con 7 %; p < 0,01), respiratorias (31 % en comparación con 11 %; p < 0,001) y gastrointestinales (17 % en comparación con 0 %; p < 0,01). La mortalidad no mostró diferencia significativa (2 en comparación con 1 caso). La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño retrospectivo, al riesgo de sesgo por confusión y por la ausencia de evaluación del rendimiento diagnóstico del pH.

Murphy y Mac Donald (1990) (64), realizaron un estudio observacional retrospectivo en 419 gestantes en trabajo de parto en el Hospital Nacional de Maternidad de Dublín, con el objetivo de evaluar la utilidad del muestreo de sangre fetal para predecir la AP. La población incluyó principalmente primigestante (67 %) y casos con factores de riesgo como meconio o ausencia de líquido amniótico. Se consideró un pH normal ≥ 7,25, bajo < 7,20 y se midió la correlación con pH venoso umbilical y desenlaces clínicos (Apgar, ingreso a UCI neonatal). Los resultados mostraron que un pH < 7,20 se asoció con alta intervención en 1 hora (70 %) y mayor incidencia de asfixia (57 %), mientras que un pH ≥ 7,25 tuvo baja intervención (3 %) y menor asfixia (10 %). Sin embargo, el 63 % de los neonatos asfixiados y el 88% con alteraciones neurológicas tuvieron un pH normal en la muestra, lo que indica bajo poder discriminativo.

La correlación entre el pH fetal y el pH umbilical fue moderada si la muestra se tomó ≤ 30 min antes del parto (r: 0,66; p < 0,001; n = 24) y pobre si se tardó > 2 h (r: 0,32; p < 0,001; n = 60). La sensibilidad para predecir el pH umbilical < 7,20 cayó de 100 % (≤ 30 min) a 7 % (> 2 h), con una especificidad estable (90–100 %). El valor predictivo positivo fue del 71 % y el negativo 100 % (≤ 30 min). Se concluyó que el pH tiene utilidad limitada para el diagnóstico y la clasificación de la AP, la cual es dependiente del tiempo respecto al parto; su rendimiento global es bajo, por lo que no puede recomendarse como criterio único y refuerza la necesidad de estrategias combinadas y muestreo cercano al parto. La certeza de la evidencia es baja porque el estudio es retrospectivo, con selección no aleatoria, interpretación subjetiva del CTG, datos incompletos, falta de control por confusión y limitada generalización, lo que reduce la validez interna y la aplicabilidad clínica de sus conclusiones.

Lo anterior significa que el pH fetal tiene capacidad discriminativa aceptable únicamente cuando el muestreo se realiza muy próximo al parto, pero su desempeño se deteriora notablemente con el paso del tiempo, lo que limita su utilidad clínica como prueba aislada. Esta medida no fue clínicamente relevante como estrategia diagnóstica independiente, dado el rápido deterioro de su sensibilidad y la alta proporción de neonatos con asfixia que presentaron pH fetal normal (63 %), además de posibles factores de confusión por retrasos en el muestreo y variabilidad en la técnica. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño retrospectivo, el riesgo de sesgo y la inestabilidad de los resultados según el tiempo de toma de la muestra.

Bryce y col. (1985) (38) realizaron una revisión narrativa con el objetivo de analizar la asociación entre indicadores clínicos y bioquímicos utilizados para evaluar asfixia perinatal y desenlaces adversos inmediatos en recién nacidos a término (≥ 36 semanas o >2 500 g). Se incluyeron estudios publicados en los últimos 25 años, con poblaciones de neonatos a término evaluados con gases en sangre de arteria umbilical y parámetros clínicos como Apgar y examen neurológico. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace Apgar muy bajo (0–3 al minuto), se identificó que un pH bajo (pH < 7,11 o < 7,09 según los estudios) se asoció con un riesgo relativo de 5 para presentar Apgar 0–3 al minuto y un RR de 4 para examen neurológico anormal (p < 0,01), lo que significa que la acidosis umbilical se relaciona fuertemente con depresión neonatal inmediata. Esta medida fue clínicamente relevante, aunque la certeza de la evidencia es muy baja debido a la heterogeneidad en umbrales diagnósticos, la ausencia de datos de sensibilidad y especificidad y limitaciones metodológicas propias de las revisiones narrativas.

En conjunto, la evidencia disponible muestra que los parámetros de gases en sangre, especialmente el pH umbilical, el déficit de base y, en menor medida, el

$HCO_3$, se asocian de forma consistente con mayor riesgo de depresión neonatal, morbilidad multiorgánica y mortalidad en el contexto de asfixia perinatal, y que umbrales como pH < 7,20–7,10 y DB ≥ 12 mmol/L son útiles para estratificar la severidad del compromiso hipóxico. Sin embargo, esta evidencia procede casi exclusivamente de estudios observacionales (muchos retrospectivos), con tamaños muestrales limitados, heterogeneidad en los puntos de corte, ausencia de ajuste por confusores y muy pocos trabajos que reporten sensibilidad, especificidad o valores predictivos de manera sistemática; por ello, la certeza global es muy baja. En consecuencia, el pH y los gases de cordón no deben utilizarse como criterio diagnóstico único de AP, sino como parte de una estrategia multimodal que integre Apgar, necesidad de reanimación, examen neurológico y otros marcadores bioquímicos para mejorar la precisión diagnóstica y la clasificación de la severidad.

#### 4.1.4.4.6 Lactato

Badmus y col. (2024) (65) realizaron un estudio prospectivo observacional longitudinal con el objetivo de evaluar la utilidad del lactato de la arteria umbilical para predecir asfixia perinatal. Se incluyeron 160 mujeres con embarazo a término (37–40 semanas) en trabajo de parto, clasificadas según cardiotocografía normal o anormal; a todas se les tomó una muestra de sangre de la arteria umbilical al nacimiento para medir lactato. No hubo comparador, dado que el objetivo fue identificar el rendimiento diagnóstico del lactato frente a desenlaces clínicos neonatales.

Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace "Apgar < 7 a los 5 minutos", medido mediante la puntuación estándar, un lactato > 9,1 mmol/L presentó una sensibilidad de 76,5 % (IC 95 %: 50,1 a 93,2) y una especificidad de 91,6 % (IC 95 %: 85,7 a 95,6). Esto significa que valores elevados de lactato identificaron de forma adecuada a la mayoría de los neonatos con depresión

moderada a severa, con alta capacidad para descartar el evento. Para el desenlace "ingreso a unidad neonatal", un lactato > 9,1 mmol/L mostró una sensibilidad de 61,9 % (IC 95 %: 38,4 a 81,9) y una especificidad de 91,3 % (IC 95 %: 85,3 a 95,4), lo que indica un desempeño moderado para detectar recién nacidos que requerirán soporte especializado. Estas medidas fueron clínicamente relevantes, dado que la especificidad superó el umbral de 70 %. Sin embargo, la certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño observacional, el tamaño muestral limitado y el riesgo de sesgo por factores no controlados.

Allanson y col. (2018) (66) realizaron un estudio prospectivo observacional con el objetivo de evaluar el desempeño del lactato arterial umbilical para predecir desenlaces neonatales relacionados con hipoxia intraparto. Se incluyeron 946 muestras de lactato obtenidas de la arteria umbilical en recién nacidos provenientes de 4 668 partos, utilizando un volumen < 0,5 µL procesado mediante el dispositivo Roche Accutrend Plus. No hubo comparador, dado que el propósito fue identificar puntos de corte óptimos y su rendimiento diagnóstico para distintos desenlaces.

Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace "reanimación neonatal" medido clínicamente, un lactato de 5,45 mmol/L presentó una sensibilidad de 68 % y una especificidad de 72 %, lo que significa un desempeño moderado para identificar neonatos que requerirán reanimación. Para el desenlace "ingreso a nursery", un lactato de 4,95 mmol/L mostró una sensibilidad de 61 % y una especificidad de 59 %, indicando un rendimiento limitado. Para el desenlace "Apgar < 7 a los 5 minutos", un lactato de 5,65 mmol/L alcanzó una sensibilidad de 64 % y una especificidad de 69 %, reflejando una capacidad moderada para identificar depresión neonatal. Estas medidas fueron clínicamente relevantes, dado que los valores de especificidad se

aproximan al umbral aceptable del 70 %. Sin embargo, la certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño observacional, el riesgo de sesgo por factores no controlados y la ausencia de comparadores directos.

Rorbye y col. (2015) (67) realizaron un estudio prospectivo observacional con el objetivo de comparar el desempeño del lactato y del pH fetal mediante análisis ROC para predecir acidosis. Se incluyeron 1 009 muestras de sangre fetal obtenidas durante el trabajo de parto, sin grupo comparador específico, para evaluar la capacidad diagnóstica del lactato frente al pH.

Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace "acidosis fetal" medido mediante pH ≤ 7,20, un valor de lactato ≥ 4,8 mmol/L identificó una sensibilidad de 63 % y una especificidad de 85 %, lo que significa que el lactato mostró un desempeño moderado para detectar acidosis, con buena capacidad para descartar el evento cuando el valor es normal. Esta medida fue clínicamente relevante, dado que la especificidad supera el umbral habitual de aceptabilidad diagnóstica del 80 %. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño observacional, la ausencia de comparadores clínicos y el riesgo de sesgo en la obtención de muestras.

Mahmood y col. (2013) (68) realizaron un estudio transversal con el objetivo de describir los niveles de lactato plasmático en neonatos con asfixia perinatal. Se incluyeron 85 recién nacidos con asfixia, definida por Apgar ≤ 5 a los 5 minutos, distrés fetal (presencia de meconio), edad gestacional ≥ 34 semanas, peso ≥ 2 000 g y pH arterial ≤ 7,0, sin grupo comparador, para evaluar el lactato plasmático dentro de las primeras 6 horas posparto.

Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace nivel de lactato plasmático medido en mmol/L, se identificó un valor promedio de 6,57 ± 2,39 mmol/L (IC 95 %: 5,3 a 7,1), lo que significa que los neonatos con asfixia presentaron elevación marcada del lactato, reflejando un estado metabólico compatible con hipoxia y acidosis. Esta medida fue clínicamente relevante considerando que niveles elevados de lactato ayudan a identificar alteración metabólica secundaria a asfixia. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño transversal, la ausencia de grupo comparador y el riesgo de sesgo de selección.

Ramanah y col. (2011) (69) realizaron un estudio observacional prospectivo con el objetivo de evaluar la correlación del lactato en sangre del cuero cabelludo fetal con parámetros bioquímicos neonatales y el pH fetal. Se incluyeron 7 617 partos únicos y cefálicos entre 6–37 semanas de gestación, de los cuales se obtuvieron 450 muestras de sangre del cuero cabelludo fetal para comparar las mediciones de lactato con el pH fetal, la gasometría de la arteria umbilical (pH, lactato y déficit de bases) y la puntuación Apgar.

Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace correlación entre lactato del cuero cabelludo y pH fetal medido mediante pH del cuero cabelludo, se identificó una correlación significativa (r: –0,56; p = 0,001), lo que significa que valores más altos de lactato se asociaron con un pH más bajo, reflejando un estado ácido-base deteriorado. Esta medida fue clínicamente relevante, considerando que el pH del cuero cabelludo es el procedimiento de referencia. Además, el lactato del cuero cabelludo mostró correlación con el pH de la arteria umbilical (r: –0,39; p = 0,03), con el lactato arterial umbilical (r: 0,48; p = 0,01) y con el déficit de base umbilical (r: 0,51; p = 0,01), sin correlación con el Apgar, lo que indica que el lactato refleja mejor el estado ácido-base fetal que la

condición clínica inmediata al nacimiento. La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño observacional y al riesgo de confusión no controlada.

Wiberg y col. (2008) (70) realizaron un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico con el objetivo de comparar el desempeño del análisis de pH frente al lactato en sangre de cordón para la detección de hipoxia intraparto. Se incluyeron 2 992 mujeres con ≥ 34 semanas en trabajo de parto, quienes fueron asignadas a recibir medición de pH con un punto de corte < 7,21 o medición de lactato con un punto de corte > 4,8 mmol/L para evaluar acidosis y puntajes Apgar.

Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace acidosis medido mediante pH o lactato en sangre de cordón, no se identificaron diferencias significativas entre los grupos, lo que significa que ambos métodos ofrecieron un desempeño similar en la detección de acidosis intraparto. Esta medida no fue clínicamente relevante, dado que no se estableció un umbral adicional que permitiera inferir superioridad entre las pruebas. De igual forma, para el desenlace puntaje Apgar, no se observaron diferencias entre los grupos, indicando equivalencia en su correlación con la condición neonatal. La certeza en la evidencia es muy baja debido a la ausencia de información detallada sobre el enmascaramiento y al posible sesgo por fallos diferenciales en la toma de muestras.

Ramanah y col. (2005) (69) realizaron un estudio observacional prospectivo comparativo con el objetivo de evaluar el desempeño del lactato en sangre del cuero cabelludo fetal frente al pH fetal y al pH arterial umbilical para identificar acidosis intraparto en gestantes con indicios de estado fetal no tranquilizador. Se incluyeron 129 mujeres en trabajo de parto, en quienes se midió lactato en cuero cabelludo y se comparó con el pH fetal, el pH arterial del cordón al nacimiento y el puntaje Apgar. Dentro de los resultados se encontró que, para

el desenlace acidosis neonatal, definido como pH de cordón < 7,20, un lactato > 5 mmol/L presentó sensibilidad de 90 % y especificidad de 83 %, valores comparables al pH del cuero cabelludo < 7,20 (sensibilidad de 86 %; especificidad de 85 %). Para el desenlace acidosis fetal, medido mediante pH en cuero cabelludo y pH arterial del cordón, el lactato mostró correlación inversa significativa con el pH del cuero cabelludo (r: –0,83; p < 0,001) y con el pH arterial del cordón (r: –0,75; p < 0,001), lo que significa que valores más altos de lactato se asociaron con mayor acidosis. No se observó correlación con el puntaje Apgar, indicando que el lactato refleja mejor el estado ácido-base que la condición clínica inmediata del neonato. Esta medida fue clínicamente relevante, dado que identificó acidosis con un rendimiento similar al pH fetal y con menor dificultad técnica. La certeza de la evidencia es muy baja debido al diseño observacional y al tamaño muestral limitado.

Smith y col. (1983) (71) realizaron un estudio prospectivo observacional con el objetivo de comparar las mediciones de lactato y pH en sangre fetal del cuero cabelludo y del cordón umbilical, y evaluar su utilidad diagnóstica en relación con la frecuencia cardíaca fetal y el puntaje Apgar. Se incluyeron 215 fetos, en los que se obtuvieron 306 muestras seriadas para analizar el comportamiento del lactato y del pH, así como su correlación con la condición neonatal al nacimiento. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace depresión neonatal, medido mediante Apgar < 6, los recién nacidos deprimidos presentaron lactato elevado y pH reducido, lo que representa una diferenciación consistente frente a los neonatos sin depresión. Asimismo, los valores elevados de lactato se asociaron con patrones patológicos en la cardiotocografía, lo que significa que el lactato refleja adecuadamente la presencia de hipoxia fetal. Esta medida fue clínicamente relevante, dado que la determinación de lactato predijo la condición neonatal con una fiabilidad comparable al pH y con la ventaja de

obtenerse más rápidamente. La certeza de la evidencia es muy baja debido al diseño observacional y a los posibles factores de confusión.

Low y col. (1977) (34) realizaron un estudio de cohorte retrospectiva con el objetivo de evaluar el comportamiento del lactato y de la relación lactato/piruvato como marcadores bioquímicos de asfixia intraparto. Se incluyeron 587 partos en los que se obtuvieron muestras de sangre fetal y sangre de cordón umbilical para medir lactato y piruvato, comparando neonatos con evidencia de asfixia intraparto frente a controles. Dentro de los resultados se encontró que, para el desenlace acidosis metabólica fetal, medido mediante lactato arterial umbilical, los neonatos con asfixia presentaron concentraciones más altas (6,5 ± 1,1 mmol/L) en comparación con los controles (3,1 ± 0,8 mmol/L; $p < 0,001$), lo que significa un aumento sustancial del metabolismo anaerobio. Para la relación lactato/piruvato se identificó un incremento en el grupo con asfixia, indicando un predominio del metabolismo anaerobio y confirmando la presencia de acidosis metabólica fetal. Esta medida fue clínicamente relevante, ya que la duración y severidad de la acidosis se correlacionaron con patrones de desaceleración de la frecuencia cardíaca fetal y puntajes Apgar bajos, sugiriendo compromiso fetal. La certeza de la evidencia es muy baja debido al diseño retrospectivo y al riesgo de confusión no controlado.

La evidencia disponible muestra que el lactato, tanto en sangre fetal (cuero cabelludo) como en sangre de cordón y plasma neonatal, se eleva de forma consistente en presencia de hipoxia/asfixia intraparto y se asocia con acidosis metabólica, necesidad de reanimación, Apgar bajo e ingreso a unidad neonatal. En varios estudios, ≥ 12mmol/L muestran un desempeño moderado a bueno (sensibilidad ~60–90 %, especificidad > 80–90 %) para identificar acidosis o depresión neonatal, con capacidad similar o no inferior al pH y con ventajas

operativas (menor volumen, técnica más sencilla). Sin embargo, todos los estudios son observacionales, con tamaños muestrales limitados, heterogeneidad de umbrales y desenlaces, ausencia de ajustes por confusores y poca evaluación de impacto clínico, por lo que la certeza global de la evidencia es muy baja. En conjunto, el lactato puede considerarse un biomarcador útil como parte de una estrategia multimodal (junto con pH, Apgar, FHR y examen neurológico), pero no se respalda su uso aislado como criterio diagnóstico único de AP.

#### 4.1.4.4.7 Reanimación prolongada

El estudio de Laptook ycol., 2009 (71), es un estudio observacional analítico, correspondiente a un análisis secundario de un ensayo clínico aleatorizado (hipotermia en comparación con cuidado habitual), en este estudio la reanimación neonatal avanzada fue frecuente y reflejó la gravedad clínica inicial de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica; sin embargo, no fue analizada como un factor diagnóstico independiente de asfixia perinatal, sino como parte del contexto clínico en el que el puntaje de Apgar a los 10 minutos mostró valor pronóstico. Todos los neonatos incluidos ya tenían asfixia/EHI y la reanimación forma parte de los criterios de severidad inicial y del contexto clínico, pero no se modela estadísticamente su duración, intensidad o componentes como variable independiente.

En ILCOR 2020 (72) (Documento de consenso internacional basado en revisiones sistemáticas, scoping reviews y síntesis de evidencia, desarrollado por el ILCOR Neonatal Life Support Task Force.), la necesidad de reanimación prolongada se aborda como un marcador de gravedad clínica y un factor contextual para decisiones terapéuticas, pero no como un criterio diagnóstico aislado. Este conceso indica que la decisión de continuar o discontinuar las maniobras debe

ser individualizada, basada en el contexto clínico, la calidad y oportunidad de la ventilación, los recursos disponibles y los valores y preferencias de la familia (72).

La Guía clínica basada en consenso y síntesis de evidencia 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care – Part 15: Neonatal Resuscitation (73), presenta la necesidad de reanimación como un marcador clínico de compromiso neonatal, un contexto de gravedad,no como un criterio diagnóstico independiente. Adicionalmente expresa que la evidencia disponible indica que, aunque la reanimación prolongada (≥ 10 minutos con Apgar 0 y RCP en curso) se asocia con una probabilidad muy alta de muerte o discapacidad neurológica moderada–severa, existe una proporción no despreciable de recién nacidos que pueden sobrevivir sin discapacidad relevante, especialmente en la era de la hipotermia terapéutica.

Las revisiones sistemáticas contemporáneas concluyen que no es apropiado utilizar un único punto de corte temporal (10 minutos) como criterio absoluto para suspender la reanimación.

**Modelamiento de probabilidades postest de pruebas para realizar el diagnóstico de asfixia perinatal**

Para comprender mejor el valor diagnóstico de las pruebas habitualmente utilizadas en la identificación temprana de la AP, se desarrolló un modelamiento bayesiano que permitió estimar cómo cambia la probabilidad de que un recién nacido realmente haya presentado un evento hipóxico cuando ciertas pruebas salen alteradas o, por el contrario, cuando todas resultan normales. Este ejercicio integró información clínica (Apgar y necesidad de reanimación),

biomarcadores bioquímicos (pH, lactato y déficit de base), y escenarios realistas de prevalencia poblacional en Colombia entre 5 y 7 casos por cada 1000 nacidos vivos.

Primero se estimó la capacidad diagnóstica de cada prueba por separado, utilizando valores de sensibilidad y especificidad derivados de la literatura. Con estos parámetros se calcularon razones de verosimilitud (LR), que representan cuántas veces es más probable encontrar ese resultado, positivo o negativo, en un recién nacido con asfixia que en uno sano. Posteriormente se aplicó la lógica bayesiana: a partir de una prevalencia inicial (pretest), se multiplicaron las odds por los LR correspondientes para obtener probabilidades post-test, tanto para resultados positivos como negativos.

El análisis no se limitó a evaluaciones aisladas, sino que incorporó combinaciones progresivas de pruebas. Se modelaron paneles que incluyen desde pares básicos (Apgar + pH) hasta conjuntos más completos donde confluyen alteraciones clínicas y metabólicas (Apgar + pH + lactato + reanimación prolongada + BD). Este enfoque permite aproximar mejor lo que ocurre en la práctica clínica, cuando la interpretación nunca depende de un solo dato sino de un cuadro íntegro.

Cuando se evaluó cada indicador de forma individual, se observó que ninguno, por sí solo, transforma de manera sustancial la probabilidad de que un recién nacido haya sufrido asfixia. Incluso las pruebas con mejor rendimiento, como la reanimación prolongada o el BD elevado, aumentan la probabilidad post-test apenas a un rango entre 4 % y 12 % en los escenarios analizados. Esto resalta que la sospecha diagnóstica basada únicamente en un valor aislado es imprecisa y puede conducir a sobre o subdiagnóstico.

El panorama cambia completamente cuando se integran múltiples hallazgos. La combinación de Apgar bajo y pH ácido aumenta la probabilidad post-test a cerca del 25 %, lo cual ya representa un salto clínicamente significativo respecto al riesgo basal de 0,5–0,7 %. No obstante, al añadir marcadores metabólicos como el lactato, esta probabilidad se dispara por encima del 70 %, lo que convierte a este trío (Apgar + pH + lactato) en un conjunto altamente útil para orientar decisiones tempranas.

La potencia diagnóstica mejora cuando, además, existe reanimación prolongada y un déficit de base marcado. En estos casos, la probabilidad post-test supera el 98 %, independientemente de si la prevalencia inicial se asume en 5, 6 o 7 por cada mil nacimientos. En términos prácticos, esto significa que la coexistencia de estas alteraciones permite confirmar casi con certeza la presencia de un evento hipóxico significativo.

El análisis también muestra el resultado cuando las pruebas salen normales. Cuando las pruebas metabólicas son normales, el Apgar es adecuado y no se requiere reanimación prolongada, la probabilidad de asfixia se reduce de manera drástica. Dependiendo de la combinación evaluada, el riesgo residual cae a valores tan bajos como 0,002 % a 0,01 %, lo cual tiene implicaciones relevantes: un panel completamente negativo permite descartar con alto grado de seguridad un evento hipóxico intraparto relevante (Ver tabla

Tabla 4-1).

Tabla 4-1. Modelamiento de razones de verosimilitud y probabilidades post-test para el diagnóstico de asfixia perinatal

| Estrategia | P+ (5/1000) | P- (5/1000) | P+ (6/1000) | P- (6/1000) | P+ (7/1000) | P- (7/1000) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Apgar 5 min < 5 | 5,69 | 0,21 | 6,75 | 0,25 | 7,8 | 0,3 |
| pH < 7,20 | 3,86 | 0,11 | 4,61 | 0,13 | 5,34 | 0,16 |
| Lactato > 7 mmol/L | 4,78 | 0,16 | 5,69 | 0,19 | 6,59 | 0,23 |
| BD ≥ 12–16 mmol/L | 6,57 | 0,16 | 7,79 | 0,19 | 8,98 | 0,22 |
| Reanimación prolongada | 9,13 | 0,31 | 10,77 | 0,37 | 12,36 | 0,43 |
| 1.(Apgar + pH ) | 20 | 0,036 | 23,8 | 0,044 | 26,7 | 0,052 |
| 2.(Apgar + pH + lactato) | 72 | 0,012 | 75,7 | 0,014 | 78,5 | 0,016 |
| 3.(Apgar + pH + lactato + BD) | 98,1 | 0,007 | 98,4 | 0,009 | 98,6 | 0,01 |
| 4.(Apgar + pH + lactato + BD + reanimación) | 99,93 | 0,002 | 99,9 | 0,003 | 99,9 | 0,003 |
| 5.(Apgar / pH / BD / reanimación) sin lactato | 98,6 | 0,007 | 98,4 | 0,008 | 99,9 | 0,01 |

La tabla presenta el desempeño diagnóstico de diferentes combinaciones de pruebas clínicas y bioquímicas utilizadas para la identificación de asfixia perinatal. A partir de las sensibilidades y especificidades reportadas para cada prueba, se calcularon las razones de verosimilitud positivas (LR+) y negativas (LR−), y posteriormente se estimaron las probabilidades post-test bajo escenarios de prevalencia basal de 5, 6 y 7 casos por cada 1 000 nacidos vivos. El panel muestra cómo la integración progresiva de hallazgos clínicos (Apgar y reanimación) y parámetros metabólicos (pH, lactato y déficit de base) modifica de manera sustancial la probabilidad final de asfixia. En particular, las combinaciones completas de pruebas elevan la probabilidad post-test a valores cercanos al 100% cuando todas son positivas, mientras que la presencia de un panel totalmente normal reduce el riesgo residual a niveles prácticamente despreciables. Esta información cuantifica el valor añadido de la evaluación multimodal en el diagnóstico temprano de AP.

### Interpretación general del modelamiento

Este ejercicio confirma cuantitativamente que:

- Ningún indicador aislado es suficiente para identificar con certeza una AP.

- El análisis conjunto, en especial cuando se integra información clínica y metabólica, ofrece un poder diagnóstico excepcional.

Las probabilidades postest superiores al 98 % en los paneles positivos indican un grado de certidumbre equiparable al de criterios diagnósticos establecidos. Por otro lado, las probabilidades post-test extremadamente bajas en paneles negativos otorgan tranquilidad al clínico y ayudan a evitar intervenciones innecesarias.

En conjunto, este modelamiento adaptado al contexto colombiano respalda el uso de criterios multimodales y complementarios, y aporta una base cuantitativa sólida que puede incorporarse en algoritmos, definiciones diagnósticas y decisiones en guías de práctica clínica sobre asfixia perinatal.

### 4.1.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

La evidencia que sustenta los dominios EtD fue recopilada a partir de múltiples fuentes complementarias. En primer lugar, se utilizó la revisión sistemática realizada para dar respuesta a la pregunta específica de investigación (Anexo 4). Adicionalmente, se llevó a cabo una revisión complementaria de factores contextuales relevantes para la toma de decisiones (Anexo 19). Esta información se integró con la evidencia aportada por los expertos clínicos, así como con datos procedentes de bases de datos nacionales, en particular las bases del INVIMA (Anexo 20), con el fin de asegurar una valoración integral, contextualizada y pertinente de los dominios EtD.

#### 4.1.5.1 Exactitud de las pruebas

En conjunto, la evidencia disponible sugiere que ninguna prueba aislada (Apgar, pH, lactato, déficit de base o necesidad de reanimación prolongada) tienen una buena exactitud para diagnosticar AP, con un amplio rango de sensibilidad (≈0,4–0,8) y especificidad alta (≈0,50–0,98).

El Apgar a los 5 minutos < 5 y el pH menos extremo (por ejemplo < 7,20) son relativamente sensibles, pero aún dejan escapar un número no despreciable de recién nacidos con AP. En contraste, el déficit de base elevado, el lactato alto y, sobre todo, la reanimación prolongada, tienden a ser más específicos, pero poco sensibles: cuando están presentes aumentan mucho la probabilidad de AP, pero muchos casos no los cumplen.

Cuando se combinan la exactitud se incrementa post test > 95 % en caso de ser todas positivas.

#### 4.1.5.2 Efectos deseables

- La detección temprana del riesgo de asfixia perinatal permite intensificar la vigilancia clínica y metabólica, favoreciendo un manejo oportuno que previene o reduce la aparición de encefalopatía hipóxico-isquémica y otras secuelas neurológicas.

- La monitorización estrecha de estos criterios posibilita intervenciones inmediatas que mejoran la supervivencia y el pronóstico funcional, especialmente en contextos de alta mortalidad neonatal, donde el reconocimiento precoz del deterioro fisiológico resulta determinante para evitar complicaciones y minimizar el daño neurológico irreversible.

- Las pruebas individuales (Apgar, pH, lactato, BD, reanimación) muestran LR+ moderados (6–20) y LR− modestos, lo que indica capacidad limitada cuando se interpretan de forma aislada.

- Las combinaciones de pruebas modifican de manera sustancial la probabilidad post-test, generando un aumento exponencial en la certeza diagnóstica:

    - Apgar + pH: post-test ≈ 21–27 %
    - Apgar + pH + lactato: post-test ≈ 72–79 %
    - Apgar + pH + lactato + reanimación: post-test ≈ 98 %
    - 5.(Apgar / pH / BD / reanimación) sin lactato post-test ≈ 98 %
    - Apgar + pH + lactato + reanimación + BD: post-test > 99,9 %

- Un panel completo negativo reduce la probabilidad a 0,002–0,01 %, lo que representa una capacidad robusta para descartar el evento.

La utilización de criterios clínicos y bioquímicos para el diagnóstico de AP puede generar efectos no deseados que deben ser considerados. Los falsos positivos pueden conducir a intervenciones innecesarias, como cesáreas urgentes, reanimaciones agresivas o traslados a niveles superiores de atención sin justificación clínica. Por el contrario, los falsos negativos pueden retrasar la identificación de la hipoxia-isquemia y limitar el acceso oportuno a intervenciones neuroprotectoras.

La toma de gases arteriales del cordón umbilical requiere personal entrenado y condiciones logísticas adecuadas, puede representar una dificultad significativa en entornos rurales o en instituciones con baja disponibilidad de recursos (Cetica y col., 2023) (72). La punción umbilical, aunque generalmente segura, es un

procedimiento invasivo que puede generar ansiedad en el personal asistencial y en las familias, y no siempre es factible en partos extrainstitucionales o en centros de baja complejidad.

Adicionalmente, la interpretación de los resultados bioquímicos puede variar según el momento de la toma, el tipo de parto y la calidad de la muestra, lo que limita la aplicabilidad universal y puede introducir variabilidad clínica no deseada en la toma de decisiones.

#### 4.1.5.3 Efectos no deseables

La identificación inadecuada o tardía de criterios ante parto, intraparto o del perfil biofísico puede afectar negativamente el pronóstico neonatal.

Los falsos negativos retrasan la identificación de recién nacidos en riesgo y la instauración de medidas terapéuticas, lo que aumenta la probabilidad de daño neurológico irreversible.

La implementación de criterios clínicos y bioquímicos para el diagnóstico de asfixia perinatal puede generar efectos no deseables que deben ser tenidos en cuenta. La presencia de falsos positivos puede conducir a intervenciones innecesarias, como cesáreas urgentes, reanimaciones agresivas o traslados injustificados a niveles de mayor complejidad. A su vez, los falsos negativos pueden retrasar la identificación de la hipoxia-isquemia y limitar la oportunidad de intervenciones terapéuticas efectivas.

La obtención de gases arteriales del cordón umbilical exige personal entrenado y condiciones logísticas específicas, lo cual puede resultar especialmente desafiante en entornos rurales o con infraestructura limitada (Cetica y col.,

2023) (72). La punción umbilical, aunque de bajo riesgo, es un procedimiento invasivo que puede generar ansiedad en el equipo de salud y en las familias, y no siempre es factible en partos extrainstitucionales o en instituciones de baja complejidad.

Por otra parte, la interpretación de los resultados bioquímicos puede verse afectada por el momento de la toma de la muestra, el tipo de parto y las condiciones del recién nacido, factores que pueden introducir variabilidad y limitar la aplicabilidad universal de estos criterios diagnósticos.

#### 4.1.5.4 Balance riesgo-beneficio

**Beneficios**

- Diagnóstico más oportuno y preciso, reduciendo retrasos en intervenciones potencialmente neuroprotectoras.
- Disminuye la incertidumbre clínica, permitiendo decisiones inmediatas en estabilización, traslado, inicio de hipotermia terapéutica y vigilancia neurológica.

**Riesgos y daños**

- Ninguno atribuible al modelamiento en sí, pero:
    - Una interpretación rígida del Apgar puede conducir a sobrediagnóstico si se usa en solitario.
    - El uso aislado de un biomarcador puede generar decisiones erróneas por la variabilidad metabólica inmediata al parto.

Los beneficios superan ampliamente los posibles riesgos derivados de interpretar una prueba de forma aislada.

#### 4.1.5.5 Certeza global de la evidencia

La certeza de la evidencia disponible sobre el uso de criterios clínicos y bioquímicos para la identificación de AP es muy baja. La mayoría de los estudios identificados son observacionales, presentan riesgo importante de sesgos y no corresponden a diseños adecuados para evaluar desempeño diagnóstico, ya que no incluyen estimaciones formales de sensibilidad, especificidad o valores predictivos. Sin embargo, el rendimiento obtenido con los datos parece tener un gran desempeño para el propósito de realizar el diagnóstico de AP.

#### 4.1.5.6 Valores y preferencias

Los criterios pronósticos anteparto, intraparto y de perfil biofísico relacionados con la asfixia perinatal, son altamente valorados por padres y profesionales de la salud. Existe consenso en la importancia de la detección temprana para mejorar el pronóstico y reducir complicaciones a largo plazo.

Las familias valoran un diagnóstico certero que reduzca incertidumbre y permita una comunicación clara del pronóstico.

La evidencia disponible indica que los desenlaces asociados con la identificación temprana de la AP, como la prevención de la mortalidad neonatal, la discapacidad neurológica y las secuelas sensoriales, suelen ser altamente valorados por las familias y los profesionales de la salud. Sin embargo, esta valoración presenta variabilidad según el contexto social, clínico y estructural.

En el estudio de Pabbati y col. (2023) (73), los cuidadores mostraron una aceptación elevada del cribado auditivo neonatal en recién nacidos con antecedente de asfixia, lo que refleja una fuerte valoración de la detección

precoz de complicaciones como la hipoacusia. No obstante, la falta de seguimiento en algunos casos y la ausencia de cribado en neonatos sin antecedente de asfixia evidencian desigualdades en el acceso a intervenciones preventivas y diferencias en la percepción del riesgo.

Por parte del personal de salud, Usmanova y col. (2021) (74)reportan una valoración positiva hacia herramientas digitales de apoyo clínico para mejorar la atención intraparto y facilitar la identificación de complicaciones como la asfixia. Aunque se perciben beneficios claros en términos de adherencia a buenas prácticas y reducción de eventos adversos, la sobrecarga laboral y la documentación incompleta en centros de alta demanda introducen variabilidad en la implementación.

Adicionalmente, Lansky y col. (2007) (75) destacan que en sistemas de salud segmentados, como el brasileño, los desenlaces perinatales son valorados de manera desigual según el nivel socioeconómico, lo que sugiere que la priorización de intervenciones preventivas no es uniforme en todos los grupos poblacionales.

En conjunto, aunque los desenlaces relevantes son ampliamente valorados, persisten diferencias significativas en la percepción, priorización y acceso, lo que introduce incertidumbre respecto a la consistencia de estos valores y preferencias entre distintos contextos y actores.

#### 4.1.5.7 Recursos (costos) requeridos

Todas las pruebas incluidas (Apgar, pH, lactato, BD, reanimación) son de bajo costo, ampliamente disponibles en hospitales materno-perinatales. No se requiere infraestructura adicional.

La evidencia disponible muestra que la implementación de estrategias diagnósticas y de fortalecimiento de la atención perinatal requiere inversiones en capacitación, equipamiento básico, protocolos estandarizados y sistemas de referencia eficientes. Estos recursos tienen implicaciones directas en los costos para los servicios de salud, especialmente en países de ingresos bajos y medios.

Cetica y col. (2023) (72) reportan que en centros de bajo volumen de natalidad (< 200 nacimientos/año), la tasa de transferencias neonatales a unidades de cuidado intensivo fue del 5,68 %, motivadas por prematuridad (27 %), síndrome de dificultad respiratoria (21 %) y asfixia perinatal (3 %). La implementación del modelo Neo-Safe bajo enfoque Hub & Spoke, que incluyó formación escalonada del personal, capacitaciones semestrales, simulacros, protocolos clínicos y telemedicina, permitió reducir en un 10 % los traslados aéreos entre 2017 y 2021, cada uno con un costo aproximado de 4 000 euros. Este modelo se considera seguro, de bajo costo y potencialmente replicable en países en desarrollo como Colombia.

Un análisis de Afshan y col. (2019) (76) en Pakistán identificó determinantes sociales críticos de la mortalidad infantil como bajo nivel socioeconómico, ausencia de educación materna, intervalos intergenésicos cortos, primiparidad y bajo peso al nacer. La asfixia intraparto y los trastornos maternos anteparto se ubicaron entre las principales causas de muerte neonatal. Estos hallazgos resaltan la importancia de asignar recursos a estrategias diagnósticas y

preventivas costo-efectivas que permitan identificar tempranamente a los recién nacidos en riesgo de asfixia.

Desde una perspectiva económica, Chaudhury y col. (2016) (77) estimaron los costos de la implementación y mantenimiento del programa Helping Babies Breathe (HBB) en Tanzania, orientado a mejorar la atención intraparto y la reanimación neonatal básica. El costo total de puesta en marcha fue de 202 240 USD, distribuido en capacitación y equipamiento (45,2 %), administración del programa (37,2 %) y visitas de seguimiento (17,6 %). En total, se realizaron 49 capacitaciones, se entrenaron 1 341 profesionales y se intervinieron 336 instituciones de salud. La expansión nacional del programa se estimó entre 2,9 y 4,3 millones de USD, con costos de mantenimiento de 2,0 millones de USD anuales.

En relación con la disponibilidad de recursos críticos, Mbwele y col. (2014) (78) evaluaron instituciones en Kilimanjaro, Tanzania, y documentaron deficiencias relevantes en equipamiento (26,4 %), personal disponible por turno (12 %), medicamentos esenciales (7,9 %) e infraestructura básica como higiene y saneamiento (2,9 %). Estas carencias limitan la implementación adecuada de protocolos perinatales, incrementan la necesidad de remisiones y elevan los costos asociados al manejo neonatal avanzado.

Finalmente, Dawodu (1998) (79) evidenció que en países en desarrollo menos del 50 % de los nacimientos son atendidos por personal entrenado, comparado con casi el 100 % en países desarrollados. Además, muchos destinan solo entre 1–3 % del producto nacional bruto al sector salud, lo que resulta en disponibilidad insuficiente de recursos para la atención materno-infantil. En estos contextos, la mortalidad neonatal supera los 50 por cada 1 000 nacidos vivos, reflejando la relevancia de invertir en estrategias diagnósticas anteparto e

intraparto que permitan identificar oportunamente la asfixia perinatal y prevenir desenlaces adversos.

En conjunto, los estudios muestran que, aunque la implementación de criterios diagnósticos y programas de mejora perinatal implica costos iniciales, estas intervenciones pueden ser costo-efectivas al reducir traslados costosos, mejorar la capacidad resolutiva local, prevenir muertes neonatales y disminuir la carga de secuelas neurológicas

#### 4.1.5.8 Certeza en la evidencia de los recursos requeridos

Muy baja.

#### 4.1.5.9 Costo-efectividad

No se identificaron estudios.

#### 4.1.5.10 Equidad

La evidencia disponible muestra que la AP y sus desenlaces se distribuyen de manera marcadamente desigual entre distintos grupos sociales, territoriales y económicos. Estas inequidades reflejan diferencias significativas en el acceso al control prenatal, la atención del parto, el personal calificado, los recursos diagnósticos y los servicios neonatales especializados.

Feng y col. (2011) (80) documentaron en China que más del 60 % de las muertes infantiles ocurrían en el periodo neonatal y el 70 % en la primera semana de vida, siendo la asfixia y la prematuridad las principales causas. Los

niños en zonas rurales presentaron entre 2 y 6 veces más riesgo de morir que los de áreas urbanas, concentrando el 80 % de las muertes en menores de cinco años. Estas brechas urbano-rurales destacan la necesidad de intervenciones dirigidas a poblaciones con menor acceso a servicios esenciales.

En el sur de Asia, Soni y col. (2021) (81) reportaron una disminución sostenida de la mortalidad neonatal entre 1980 y 2021, pero un aumento significativo en la prevalencia de encefalopatía neonatal por asfixia y trauma (incremento del 355 %), aunque acompañado de una reducción del 31 % en mortalidad asociada. Estos hallazgos sugieren que la mejora en detección y manejo temprano favorece la supervivencia, pero también revela desigualdades persistentes en la carga de la enfermedad.

Dawodu (1998) (82) identificó que menos del 50 % de los nacimientos en países en desarrollo ocurren con personal entrenado, y que el bajo gasto público (1–3 % del PIB en salud) limita la disponibilidad de servicios obstétricos y neonatales. Los nacimientos en el hogar sin supervisión se asocian con mayor mortalidad neonatal, reflejando inequidades estructurales que aumentan el riesgo de asfixia perinatal.

Guinsburg y col. (2021) (83) reportaron que el bajo nivel socioeconómico, la educación materna limitada y la falta de acceso a servicios de planificación familiar aumentan el riesgo de desenlaces obstétricos adversos. Estos determinantes sociales son clave para orientar estrategias de reducción de inequidades en países de ingresos medios como Colombia.

A nivel global, Ding y col. (2022) (84) mostraron que los trastornos neurológicos incluida la encefalopatía neonatal por asfixia, afectan de manera desproporcionada a regiones con bajo desarrollo socioeconómico, donde persisten las mayores barreras para el acceso a cuidados especializados.

Según Ou y col. (2022) (85), en 2019 hubo 1,88 millones de muertes por trastornos neonatales, concentradas en países de bajos ingresos, donde los avances en reducción de mortalidad han sido más lentos. Esto refleja la necesidad de fortalecer intervenciones diferenciales en zonas con limitaciones estructurales en el acceso a servicios intraparto y neonatales.

Yi y col. (2011) (86) en China encontraron que la mortalidad neonatal era más del doble en áreas rurales (17,8 por 1 000 nacidos vivos) comparada con áreas urbanas (7,5 por 1 000), con asfixia perinatal entre las principales causas de muerte y una mayor proporción de muertes sin atención médica previa.

De manera similar, Afshan y col. (2019) (76) en Pakistán identificaron que la asfixia perinatal tiene mayor riesgo en familias pobres, sin educación materna y en provincias desfavorecidas.

En Tanzania, Mbwele y col. (2014) (87) documentaron grandes diferencias entre hospitales periféricos y de referencia en conocimiento, equipamiento y desempeño clínico, reflejando desigualdades estructurales que afectan la calidad del cuidado neonatal.

En Brasil, Lansky y col. (2007) (75) describieron la "paradoja perinatal brasileña": alta mortalidad neonatal (11,1 por 1 000 nacidos vivos) pese a la amplia cobertura de partos institucionales, asociada a segmentación del sistema, mala calidad del servicio y distribución inequitativa de recursos. Recién nacidos de alto riesgo nacen con frecuencia en centros sin UCI neonatal.

En contextos de altos ingresos también se evidencian inequidades. Un estudio de Carrilero y col. (2021) (88) en Cataluña mostró un gradiente socioeconómico claro: el riesgo de hipoxia intrauterina y asfixia/trauma al nacer fue más del doble en niños de familias de nivel socioeconómico bajo (RII = 2,31). Se estimó que hasta un 30 % de los casos podrían prevenirse si todos los niños tuvieran acceso a estándares de atención de grupos más favorecidos. Además, señalaron

que la mortalidad neonatal en África subsahariana y el sur de Asia puede ser hasta 20 veces mayor que en países de altos ingresos, principalmente por nacimientos sin personal calificado y fallas en transporte y referencia.

La evidencia acumulada muestra que la intervención propuesta puede mejorar activamente la equidad, ya que su beneficio absoluto sería mayor en poblaciones con mayor vulnerabilidad social y menor acceso a diagnóstico y atención oportuna. Factores como baja escolaridad materna, ausencia de controles prenatales, barreras geográficas y pobreza incrementan la carga de asfixia perinatal y hacen que estas poblaciones se beneficien desproporcionadamente de intervenciones bien implementadas.

En conjunto, las intervenciones de identificación temprana y manejo oportuno de la asfixia perinatal tienen un potencial significativo para reducir desigualdades en salud neonatal. Su implementación debe priorizar zonas rurales, poblaciones indígenas, territorios dispersos y contextos socioeconómicamente vulnerables, donde el impacto en equidad será mayor.

#### 4.1.5.11 Aceptabilidad

La evidencia sugiere que las intervenciones destinadas a mejorar la identificación y el manejo temprano de la asfixia perinatal presentan una aceptabilidad alta entre profesionales de la salud, aunque con variabilidad según la calidad del servicio y el contexto de implementación.

Según la revisión de Nair y col. (2004) (87), modelos comunitarios como las *creches* móviles en zonas de construcción de Delhi, Mumbai y Pune contaron con buena aceptación por parte de las familias y cuidadores, quienes participaron activamente en las actividades del programa. No obstante, la percepción de la calidad se vio limitada por la insuficiente formación del personal y por la baja

prioridad otorgada a la educación preescolar frente a la atención en salud y nutrición.

En el mismo estudio, entrevistas en profundidad con proveedores de salud y gerentes mostraron una alta aceptabilidad de los programas de tutoría clínica. Los trabajadores destacaron que la mentoría aumentó su seguridad al brindar atención, mejoró los flujos asistenciales y fortaleció la respuesta ante emergencias. La intervención se asoció con reducciones relevantes en indicadores adversos: ingresos neonatales por asfixia (–37 %), mortinatalidad reciente (–27 %), muertes neonatales por asfixia (–13 %) y muertes en los primeros 30 minutos de vida (–19 %). Aunque el estudio presenta limitaciones metodológicas como sesgo potencial de informantes, variabilidad no explicada en la frecuencia de visitas y falta de control de factores externos, los hallazgos respaldan que la tutoría clínica es aceptable y transferible a contextos como el sistema de salud colombiano, con potencial para mejorar la calidad de la atención neonatal.

En relación con el uso de criterios clínicos y bioquímicos para la identificación temprana de asfixia perinatal, la evidencia señala una aceptabilidad en general alta, especialmente cuando se perciben beneficios directos en la reducción de muertes y secuelas neurológicas. Intervenciones implementadas en países de ingresos medios, como el programa de mejora perinatal en Irán, han mostrado reducción de la incidencia de asfixia y mayor satisfacción del personal gracias a protocolos estandarizados, capacitación continua y acceso a equipamiento básico (Khodaparast y col, 2016 (89)). Sin embargo, su sostenibilidad depende de la disponibilidad de recursos humanos capacitados y de la estabilidad de los insumos diagnósticos (gases arteriales, pH, monitoreo fetal).

A nivel global, aunque la mortalidad por asfixia neonatal ha descendido, la aceptabilidad de intervenciones diagnósticas y de mejora de la calidad está limitada en países de bajos ingresos por barreras como el acceso insuficiente a

pruebas, equipamiento y servicios obstétricos especializados (Ou y col, 2022) (85). En Colombia, la aceptabilidad es alta en centros urbanos que cuentan con infraestructura adecuada, pero la implementación masiva enfrenta desafíos vinculados a la disponibilidad de insumos, autorizaciones administrativas, heterogeneidad en las capacidades del personal y desigualdades territoriales. No se han identificado restricciones regulatorias explícitas que limiten la adopción de estas intervenciones.

En conjunto, la información disponible indica que la intervención propuesta es ampliamente aceptable entre los principales actores. Su adopción puede fortalecerse mediante capacitación continua, apoyo técnico, protocolos estandarizados y estrategias de acompañamiento clínico, especialmente en zonas rurales y servicios con menor capacidad instalada.

#### 4.1.5.12 Factibilidad

Un análisis de encuestas demográficas de Afshan y col (2019) (76) demostró que es factible implementar estrategias diagnósticas a gran escala basadas en datos poblacionales. Sin embargo, se requiere un fortalecimiento del sistema de salud perinatal para garantizar su aplicación efectiva y sostenida en los diferentes niveles de atención.  En congruencia de éstos estudios, y la clara conclusión que se benefician más los recién nacidos evaluados con pruebas objetivas como los gases de cordón umbilical, para Colombia se requiere continuar con la formación académica para la identificación de APGAR anormal al minuto, cinco y diez minutos de nacido, así como educar para la toma adecuada de gases de cordón y su envío coordinado para el procesamiento, con la finalidad de reducir retrasos en los diagnósticos de asfixia perinatal, así como reprocesos por la toma insuficiente e inadecuada de la muestra.

En Colombia están disponibles todas las pruebas para determinar asfixia perinatal evaluadas en ésta pregunta, con cargo al plan de beneficios en salud, mediante los códigos CUPS (Clasificación Única de Procedimientos en Salud), las atenciones se encuentran enmarcadas y cubiertas por la UPC (Unidad de pago por capitación) de acuerdo con lo establecido en la Resolución 3280 de 2018, *"Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos de la Ruta Integral de Atención para la Promoción y Mantenimiento de la Salud y la Ruta Integral de Atención en Salud para la Población Materno Perinatal y se establecen las directrices para su operación".*

| Elemento | Procedimiento | CUPS |
|---|---|---|
| Intervenciones | Toma De Gases Arteriales En Sangre. | 903839 - Gases Arteriales (En Reposo O En Ejercicio) |
| | Toma De Lactato En Sangre | 903110 - Ácido Láctico [L-Lactato] Semiautomatizado |
| | | 903111 - Ácido Láctico [L-Lactato] Automatizado |
| | Monitoria Fetal. | 897011 - Monitoria Fetal Anteparto |
| | | 897012 - Monitoria Fetal Intraparto O Prueba De Trabajo De Parto (Ptp) |
| | Atención Del Recién Nacido En Sala De Partos (Incluye La Valoración De Apgar) | 890101 – Atención inmediata del recién nacido. |
| | RCP En Recién Nacidos. | 9969 – Otra conversión de ritmo cardíaco o resucitación cardiopulmonar |

CUPS: Clasificación Única de Procedimientos en Salud.

### 4.1.6 Referencias

1. Lee IC, Wong SH, Wang XA, Yu CS. Identifying Early Diagnostic Biomarkers Associated with Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Diagnostics (Basel). 18 de mayo de 2021;11(5).
2. Ambalavanan N, Carlo WA, Shankaran S, Bann CM, Emrich SL, Higgins RD, et al. Predicting outcomes of neonates diagnosed with hypoxemic-ischemic encephalopathy. Pediatrics. noviembre de 2006;118(5):2084-93.
3. Haiju Z, Suyuan H, Xiufang F, Lu Y, Sun R. The combined detection of umbilical cord nucleated red blood cells and lactate: early prediction of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. J Perinat Med. 2008;36(3):240-7.
4. Boskabadi H, Ashrafzadeh F, Doosti H, Zakerihamidi M. Assessment of Risk Factors and Prognosis in Asphyxiated Infants. Iran J Pediatr. agosto de 2015;25(4):e2006.
5. Locatelli A, Lambicchi L, Incerti M, Bonati F, Ferdico M, Malguzzi S, et al. Is perinatal asphyxia predictable? BMC Pregnancy Childbirth. 30 de marzo de 2020;20(1):186.
6. Piñeros, J. G., Troncoso, G., Serrano, C., Espinosa, E. Consenso de expertos. Diagnóstico, manejo, monitoreo y seguimiento del recién nacido con asfixia perinatal, encefalopatía hipóxico-isquémica e hipotermia terapéutica [Internet]. ASCON; 2021. Disponible en: https://ascon.org.co/wp-content/uploads/2021/02/CONSENSO-NEUROLOGIA-Y-NEONATOLOGIA1.pdf
7. Aoki Y, Kono T, Enokizono M, Okazaki K. Short-term outcomes in infants with mild neonatal encephalopathy: a retrospective, observational study. BMC pediatrics. 2021;21(1):224.

8. OMS. Distribution of causes of death among children aged < 5 years (%) [Internet]. 2018 [citado 19 de junio de 2025]. Disponible en: https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/89
9. Parker SJ, Kuzniewicz M, Niki H, Wu YW. Antenatal and Intrapartum Risk Factors for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in a US Birth Cohort. J Pediatr. diciembre de 2018;203:163-9.
10. Tesfa D, Tiruneh SA, Azanaw MM, Gebremariam AD, Engidaw MT, Tiruneh M, et al. Prognostic risk score development to predict birth asphyxia using maternal and fetal characteristics in South Gondar zone hospitals, north West Ethiopia. BMC Pediatr. 10 de septiembre de 2022;22(1):537.
11. Ribeiro M, Nunes I, Castro L, Costa-Santos C, S Henriques T. Machine learning models based on clinical indices and cardiotocographic features for discriminating asphyxia fetuses-Porto retrospective intrapartum study. Front Public Health. 2023;11:1099263.
12. Ministerio de salud C. Guia de practica clinica del recien nacido con asfixia. Ministerio de salud; 2013.
13. Li Z na, Wang S rong, Wang P. Associations between low birth weight and perinatal asphyxia: A hospital-based study. Medicine. 31 de marzo de 2023;102(13):e33137.
14. Ahmed R, Mosa H, Sultan M, Helill SE, Assefa B, Abdu M, et al. Prevalence and risk factors associated with birth asphyxia among neonates delivered in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021;16(8):e0255488.
15. Yeshitila YG, Daniel B, Desta M, Kassa GM. Obstructed labor and its effect on adverse maternal and fetal outcomes in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2022;17(9):e0275400.

16. Moreno E, soto contreras D, Raña-Pohls E, Cabada Torres V. [perinatal asphyxia: antepartum and intrapartum characteristics in a second-level hospital.]. Ginecol Obstet Mex. 92(6).
17. Tunç Ş, Oğlak SC, Gedik Özköse Z, Ölmez F. The evaluation of the antepartum and intrapartum risk factors in predicting the risk of birth asphyxia. J of Obstet and Gynaecol. junio de 2022;48(6):1370-8.
18. Su YJ, Liu W, Xing RR, Yu ZB, Peng YM, Luo WX. Prevalence and risk factors associated with birth asphyxia among neonates delivered in China: a systematic review and meta-analysis. BMC Pediatr. 28 de diciembre de 2024;24(1):845.
19. Mohammed T, Rangegowda RK, Mulinja L, Lakshminarayana SK. Placental Pathology in Neonatal Encephalopathy: A Case–Control Study.
20. Gane B. Antenatal and intrapartum risk factors for perinatal asphyxia: A case con- trol study.
21. Aslam HM, Saleem S, Afzal R, Iqbal U, Saleem SM, Shaikh MWA, et al. "Risk factors of birth asphyxia". Ital J Pediatr. diciembre de 2014;40(1):94.
22. Mohammed T, Rangegowda RK, Mulinja L, Lakshminarayana SK. Placental Pathology in Neonatal Encephalopathy: A Case–Control Study.
23. Wang Y, Xiao S, Zhang S, Qiu C. Incidence of neonatal asphyxia and associated risk factors: a systematic review and cumulative meta-analysis. BMC Pediatr. 21 de octubre de 2025;25(1):844.
24. Nadeem G, Rehman A, Bashir H. Risk Factors Associated With Birth Asphyxia in Term Newborns at a Tertiary Care Hospital of Multan, Pakistan. Cureus [Internet]. 13 de octubre de 2021 [citado 22 de octubre de 2025]; Disponible en: https://www.cureus.com/articles/73547-risk-factors-associated-with-birth-asphyxia-in-term-newborns-at-a-tertiary-care-hospital-of-multan-pakistan

25. Del Riesgo Prendes L, Salamanca Matta AL, Monterrey Gutiérrez PA, Bermúdez Hernández PA, Vélez Leal JL, Suárez Rodríguez G. Hipoxia perinatal en el Hospital Mederi de Bogotá: comportamiento en los años 2007 a 2011. Rev salud pública. 1 de mayo de 2017;19(3):332-9.
26. Castelijn B, Hollander K, Hensbergen J, IJzerman R, Valkenburg-van Den Berg A, Twisk J, et al. Peripartum fetal distress in diabetic women: a retrospective case-cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. diciembre de 2018;18(1):228.
27. Bayih WA, Birhane BM, Belay DM, Ayalew MY, Yitbarek GY, Workie HM, et al. The state of birth asphyxia in Ethiopia: An umbrella review of systematic review and meta-analysis reports, 2020. Heliyon. octubre de 2021;7(10):e08128.
28. González-Rodríguez G, Pérez-García L, Cruz-Fernandez M, García-González S. Caracterización de neonatos con asfixia perinatal. Hospital Provincial Docente Ginecobstétrico José Ramón López Tabrane. 2016-202. (2024).
29. Alebachew Bayih W, Gashaw Tezera T, Yeshambel Alemu A, Mesfin Belay D, Shimelis Hailemeskel H, Yibeltal Ayalew M. Prevalence and determinants of asphyxia neonatorum among live births at Debre Tabor General Hospital, North Central Ethiopia: a cross-sectional study. Afr H Sci. 16 de abril de 2021;21(1):385-96.
30. Dubie AG, Kokeb M, Mersha AT, Agegnehu CD. Prevalence and associated factors of perinatal asphyxia in newborns admitted to neonatal intensive care unit at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia, Ethiopia. BMC Pediatr. diciembre de 2021;21(1):525.
31. Ayebare E, Hanson C, Nankunda J, Hjelmstedt A, Nantanda R, Jonas W, et al. Factors associated with birth asphyxia among term singleton births

at two referral hospitals in Northern Uganda: a cross-sectional study. BMC Pregnancy Childbirth. 12 de octubre de 2022;22(1):767.
32. Alamneh YM, Akalu TY, Aynalem YA. Determinants of birth asphyxia among new-borns at Debre Markos referral hospital, Northwest Ethiopia: Unmatched case-control study. 2024;28(05).
33. Mishra OP. 180 PUBLICATIONS 2,056 CITATIONS SEE PROFILE. 1996;33.
34. Low JA. Intrapartum fetal asphyxia: Definition, diagnosis, and classification. American Journal of Obstetrics and Gynecology. mayo de 1997;176(5):957-9.
35. Abubakar HD, Galadanci HS, Farouk ZL. Predictive accuracy of admission cardiotocography as a screening tool for perinatal asphyxia in high-risk parturients in Northern Nigeria. Intl J Gynecology & Obste. diciembre de 2022;159(3):796-802.
36. Hall D. Maternal factors contributing to asphyxia neonatorum. Journal of Tropical Pediatrics. 1 de agosto de 1996;42(4):192-5.
37. Gurtoo S, Kotimoole CN, Sahana KS, Arun AB. Identification of Novel Biomarkers Using Serum and Urinary Proteomics for Early Detection of Hypoxic Ischemic Encephalopathy. Ind J Clin Biochem. octubre de 2024;39(4):506-18.
38. Bryce RL, Halperin ME, Sinclair JC. Association between Indicators of Perinatal Asphyxia and Adverse Outcome in the Term Infant: A Methodological Review. Neuroepidemiology. 1985;4(1):24-38.
39. Borbón HF, Pérez MG. Líquido meconial su asociación con las alteraciones del test de Apgar, hospital Ben Nacer Bachir.
40. Ara B, Ahmed SM, Anwar A. Diagnostic Accuracy of Biophysical Profile in Preterm Fetuses with Intrauterine Growth Restriction for Diagnosis of Birth Asphyxia.

41. Soncini E, Paganelli S, Vezzani C, Gargano G, Giovanni Battista LS. Intrapartum fetal heart rate monitoring: evaluation of a standardized system of interpretation for prediction of metabolic acidosis at delivery and neonatal neurological morbidity. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. septiembre de 2014;27(14):1465-9.
42. Nabipour Hosseini ST, Abbasalizadeh F, Abbasalizadeh S, Mousavi S, Amiri P. A comparative study of CTG monitoring one hour before labor in infants born with and without asphyxia. BMC Pregnancy Childbirth. 26 de octubre de 2023;23(1):758.
43. Abubakar HD, Galadanci HS, Farouk ZL. Predictive accuracy of admission cardiotocography as a screening tool for perinatal asphyxia in high-risk parturients in Northern Nigeria. Intl J Gynecology & Obste. diciembre de 2022;159(3):796-802.
44. Norén H, Amer-Wåhlin I, Hagberg H, Herbst A, Kjellmer I, Marşál K, et al. Fetal electrocardiography in labor and neonatal outcome: Data from the Swedish randomized controlled trial on intrapartum fetal monitoring. American Journal of Obstetrics and Gynecology. enero de 2003;188(1):183-92.
45. Low JA, Pancham SR, Piercy WN, Worthington D, Karchmar J. Intrapartum fetal asphyxia: Clinical characteristics, diagnosis, and significance in relation to pattern of development. American Journal of Obstetrics and Gynecology. diciembre de 1977;129(8):857-72.
46. Chakkarapani E, de Vries LS, Ferriero DM, Gunn AJ. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy: The state of the art. Pediatric Research. 2025;1-15.
47. Sharma KK, Sharma M, Dhillon GK. Correlation of Apgar score, cord blood pH, and lactate with severity of birth asphyxia in a tertiary care hospital: A cross-sectional observational study. Journal of Medical Society. mayo de 2024;38(2):116-21.

48. Njie AE, Nyandiko WM, Ahoya PA, Moutchia JS. A comparative analysis of APGAR score and the gold standard in the diagnosis of birth asphyxia at a tertiary health facility in Kenya. Olorunfemi G, editor. PLoS ONE. 24 de mayo de 2023;18(5): e0285828.
49. Iorizzo L, Carlsson Y, Johansson C, Berggren R, Herbst A, Wang M, et al. Proposed cutoff for fetal scalp blood lactate in intrapartum fetal surveillance based on neonatal outcomes: a large prospective observational study. BJOG. marzo de 2022;129(4):636-46.
50. Cnattingius S, Johansson S, Razaz N. Rates of metabolic acidosis at birth and Apgar score values at 1, 5, and 10 min in term infants: a Swedish cohort study. Journal of Perinatal Medicine. 25 de junio de 2020;48(5):514-5.
51. Dalili H, Nili F, Sheikh M, Hardani AK, Shariat M, Nayeri F. Comparison of the Four Proposed Apgar Scoring Systems in the Assessment of Birth Asphyxia and Adverse Early Neurologic Outcomes. Weitkamp JH, editor. PLoS ONE. 26 de marzo de 2015;10(3):e0122116.
52. 271 Hardani 2015.
53. Gilstrap LC, Leveno KJ, Burris J, Lynne Williams M, Little BB. Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score, and newborn cerebral dysfunction. American Journal of Obstetrics and Gynecology. septiembre de 1989;161(3):825-30.
54. Doğan Kocabıyık NN, Salihoğlu O. An Assessment of the Relationships Between Umbilical Cord Blood Gas Analysis, APGAR (Appearance, Pulse, Grimace, Activity, and Respiration) Scores, and Neonatal Outcomes. Cureus [Internet]. 14 de junio de 2024 [citado 19 de noviembre de 2025]; Disponible en: https://www.cureus.com/articles/257853-an-assessment-of-the-relationships-between-umbilical-cord-blood-gas-analysis-apgar-appearance-pulse-grimace-activity-and-respiration-scores-and-neonatal-outcomes

55. Dudenhausen J, Milz T. Consequences of Intrauterine Acidosis for Early Morbidity of Term Newborn Infants. Z Geburtshilfe Neonatol. agosto de 2007;211(4):153-6.
56. Dueñas-Espín I, Montaluisa MA, Aguilar-Molina A, Aguinaga F, Armijos-Acurio L, Jimbo-Sotomayor R, et al. Early Neonatal Mortality (< 24 h) in Ecuador: A Population-Based Study on the Impact of Apgar Score, Gestational Age, Birth Weight, Delivery Type, and Healthcare Level. Nimbalkar SM, editor. International Journal of Pediatrics. enero de 2025;2025(1):4225987.
57. Anil Mori, Monica Lazarus, Lalit Malviya, Vidya Kumari Saurabh. Use of ABGA Parameters as predictive tool for Evaluation Of Outcomes Of Perinatal Asphyxia in Term And Preterm Newborns from central India: A Prospective Observational Study. IJPHRD. 5 de abril de 2024;15(2):129-35.
58. Descourvieres L, Ghesquiere L, Drumez E, Martin C, Sauvage A, Subtil D, et al. Types of intrapartum hypoxia in the newborn at term with metabolic acidemia: A retrospective study. Acta Obstet Gynecol Scand. noviembre de 2022;101(11):1276-81.
59. Wayenberg JL. Threshold of metabolic acidosis associated with neonatal encephalopathy in the term newborn. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 1 de diciembre de 2005;18(6):381-5.
60. Thorp, Dildy, Yeomans, Meyer, Parisi. Umbilical cord blood gas analysis at delivery. American Journal of Obstetrics and Gynecology. septiembre de 1996;175(3):517-22.
61. van den Berg P. Neonatal complications in newborns with an umbilical artery pH<7.0. Am J Obstet Gynecol. 1996;175:1152-7.
62. Coughtrey H, Jeffery HE, Henderson-Smart DJ, Storey B, Poulos V. Possible Causes Linking Asphyxia, Thick Meconium and Respiratory Distress. Aust NZ J Obst Gynaeco. mayo de 1991;31(2):97-102.

63. Murphy KW, Johnson P, Moorcraft J, Pattinson R, Russell V, Turnbull A. Birth asphyxia and the intrapartum cardiotocograph. BJOG. junio de 1990;97(6):470-9.
64. Badmus OM, Adenaya OR, Aderinwale OA, Ewuoso BO, Awolaja BS, Ade-Onojobi AO. Umbilical arterial blood lactate as predictor of early neonatal outcome and evaluation of intrapartum asphyxia. Journal of Taibah University Medical Sciences. octubre de 2024;19(5):911-8.
65. Allanson ER, Pattinson RC, Nathan EA, Dickinson JE. The introduction of umbilical cord lactate measurement and associated neonatal outcomes in a South African tertiary hospital labor ward. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 19 de mayo de 2018;31(10):1272-8.
66. Rørbye C, Perslev A, Nickelsen C. Lactate versus pH levels in fetal scalp blood during labor – using the Lactate Scout System. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 17 de abril de 2016;29(8):1200-4.
67. Aamir M. MEAN PLASMA LACTATE LEVEL IN NEONATES WITH BIRTH ASPHYXIA.
68. Ramanah R, Martin A, Riethmuller D, Maillet R, Schaal JP. Intérêt de la mesure des lactates au scalp fœtal au cours du travail. Étude comparative avec le pH au scalp. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. marzo de 2005;33(3):107-12.
69. Wiberg-Itzel E, Lipponer C, Norman M, Herbst A, Prebensen D, Hansson A, et al. Determination of pH or lactate in fetal scalp blood in management of intrapartum fetal distress: randomised controlled multicentre trial. BMJ. 7 de junio de 2008;336(7656):1284-7.
70. Smith NC, Soutter WP, Sharp F, McCOLL J, Ford I. Fetal scalp blood lactate as an indicator of intrapartum hypoxia. BJOG. septiembre de 1983;90(9):821-31.
71. Laptook AR, Shankaran S, Ambalavanan N, Carlo WA, McDonald SA, Higgins RD, et al. Outcome of Term Infants Using Apgar Scores at 10

Minutes Following Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Pediatrics. 1 de diciembre de 2009;124(6):1619-26.

72. Wyckoff MH, Wyllie J, Aziz K, De Almeida MF, Fabres J, Fawke J, et al. Neonatal Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Circulation [Internet]. 20 de octubre de 2020 [citado 19 de diciembre de 2025];142(16_suppl_1). Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000895
73. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, et al. Part 15: Neonatal Resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation [Internet]. 2 de noviembre de 2010 [citado 19 de diciembre de 2025];122(18_suppl_3). Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971119
74. Cetica F, Ciantelli M, Carcione S, Scaramuzzo RT, Bottone U, Pellegrini A, et al. NEO-SAFE: a clinical model for patients and healthcare personnel safety in primary level hospitals. International Journal for Quality in Health Care. 5 de julio de 2023;35(3):mzad045.
75. Pabbati AKR, Kokku PK. A PROSPECTIVE STUDY ON LOCAL INCIDENCE OF HEARING IMPAIRMENT IN TERM NEONATES WITH PERINATAL ASPHYXIA AND TO IDENTIFY ASSOCIATED RISK FACTORS IN TERTIARY CARE CENTER.
76. Usmanova G, Lalchandani K, Srivastava A, Joshi CS, Bhatt DC, Bairagi AK, et al. The role of digital clinical decision support tool in improving quality of intrapartum and postpartum care: experiences from two states of India. BMC Pregnancy Childbirth. diciembre de 2021;21(1):278.

77. Lansky S, França E, Kawachi I. Social Inequalities in Perinatal Mortality in Belo Horizonte, Brazil: The Role of Hospital Care. Am J Public Health. mayo de 2007;97(5):867-73.
78. Afshan K, Narjis G, Qureshi IZ, Cappello M. Social determinants and causes of child mortality in Pakistan: Analysis of national demographic health surveys from 1990 to 2013. J Paediatrics Child Health. marzo de 2020;56(3):457-72.
79. Chaudhury S, Arlington L, Brenan S, Kairuki AK, Meda AR, Isangula KG, et al. Cost analysis of large-scale implementation of the 'Helping Babies Breathe' newborn resuscitation-training program in Tanzania. BMC Health Serv Res. diciembre de 2016;16(1):681.
80. Mbwele B, Ide N, Mrema J, Ward Sarah A, Melnick J, Manongi R. Learning from health care workers' opinions for improving quality of neonatal health care in Kilimanjaro region, northeast Tanzania. Ann Med Health Sci Res. 2014;4(1):105.
81. Dawodu A. Neonatology in developing countries: problems, practices and prospects. Annals of Tropical Paediatrics. septiembre de 1998;18(sup1):S73-9.
82. Feng XL, Guo S, Yang Q, Xu L, Zhu J, Guo Y. Regional disparities in child mortality within China 1996–2004: epidemiological profile and health care coverage. Environ Health Prev Med. julio de 2011;16(4):209-16.
83. Soni M, Khatib MN, Balaraman AK, Roopashree R, Kaur M, Srivastava M, et al. Mortality Projections, Regional Disparities in the Burden of Neonatal Disorders, and the Status of Achieving SDG Targets by 2030 in South Asia: Insights from the Global Burden of Disease Study 2021. J Epidemiol Glob Health. 13 de marzo de 2025;15(1):43.
84. Dawodu A. Neonatology in developing countries: problems, practices and prospects. Annals of Tropical Paediatrics. septiembre de 1998;18(sup1):S73-9.

85. Guinsburg R, Sanudo A, Kiffer CRV, Marinonio ASS, Costa-Nobre DT, Areco KN, et al. Annual trend of neonatal mortality and its underlying causes: population-based study – São Paulo State, Brazil, 2004–2013. BMC Pediatr. diciembre de 2021;21(1):54.
86. Ding C, Wu Y, Chen X, Chen Y, Wu Z, Lin Z, et al. Global, regional, and national burden and attributable risk factors of neurological disorders: The Global Burden of Disease study 1990–2019. Front Public Health. 29 de noviembre de 2022;10:952161.
87. Ou Z, Yu D, Liang Y, He H, He W, Li Y, et al. Global trends in incidence and death of neonatal disorders and its specific causes in 204 countries/territories during 1990–2019. BMC Public Health. 19 de febrero de 2022;22(1):360.
88. Yi B, Wu L, Liu H, Fang W, Hu Y, Wang Y. Rural-urban differences of neonatal mortality in a poorly developed province of China. BMC Public Health. diciembre de 2011;11(1):477.
89. Nair MKC, Radhakrishnan R. Early Childhood Development in Deprived Urban Settlements. Indian Pediatrics. 2004;227-37.
90. Carrilero N, Dalmau-Bueno A, García-Altés A. Socioeconomic inequalities in 29 childhood diseases: evidence from a 1,500,000 children population retrospective study. BMC Public Health. diciembre de 2021;21(1):1150.
91. Khodaparast M, Mafinejad S, Araghi Z, Golmakani H, Bozorgnia Y, Bayani G. Comparison of the Incidence of Perinatal Asphyxia before and after the Health Improvement Program in Bentolhoda Hospital of Bojnurd, Iran. IJN [Internet]. diciembre de 2016 [citado 21 de noviembre de 2025];7(4). Disponible en: https://doi.org/10.22038/ijn.2016.7864

## 4.2 Pregunta clínica 2.

¿Cuál es la mejor escala clínica (Sarnat, HIE score, Neonatal Encephalopathy–Rating Scale (NE-RS), SIBEN Neurological Score) para el diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica en recién nacidos con asfixia perinatal?

### 4.2.1 Antecedentes

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) se define como una lesión cerebral que ocurre antes, durante o poco después del nacimiento cuando el flujo de oxígeno o sangre al cerebro se reduce o se detiene (1); se considera una complicación grave del nacimiento ya que entre el 40 % y el 60 % de los neonatos afectados fallecen a los 2 años de edad o presentan discapacidades graves entre las que se incluyen discapacidad intelectual, epilepsia y parálisis cerebral (2). El diagnóstico oportuno y adecuado de la EHI es fundamental para iniciar intervenciones como la hipotermia terapéutica, cuyo beneficio es máximo cuando se administra en las primeras 6 horas de vida. La precisión diagnóstica en este periodo inicial aumenta la probabilidad de supervivencia sin discapacidad, reduce el riesgo de complicaciones como convulsiones, disfunción multiorgánica y secuelas neurocognitivas a largo plazo (3).

De forma tradicional se han utilizado escalas clínicas de clasificación neurológica como herramientas para estimar la gravedad del daño y su pronóstico. En un estudio clásico Sarnat y Sarnat (1976) (4) propusieron una clasificación clínica y electroencefalográfica de la encefalopatía neonatal, basada en la evolución secuencial de los hallazgos neurológicos observados en 21 recién nacidos a término con asfixia perinatal. Esta clasificación distingue tres estadios de

gravedad (leve, moderado y severo), definidos por el estado de conciencia, el tono muscular, la actividad motora, la presencia de convulsiones, las funciones autonómicas y los hallazgos en el electroencefalograma (EEG). A diferencia de escalas posteriores, no se asignan puntajes numéricos ni puntos de corte; el diagnóstico y la estratificación se basan en criterios clínicos cualitativos y en patrones electroencefalográficos característicos (4). Estos criterios han sido ampliamente adoptados para el diagnóstico y pronóstico temprano en neonatos con sospecha de encefalopatía (5), su uso estandarizado permite una estimación inicial del compromiso neurológico y su evolución durante las primeras 72 horas ha mostrado ser útil para predecir desenlaces adversos.

En el año 2020, los autores originales de la escala de Sarnat, plantearon una revisión crítica del esquema original de 1976 con base en los avances diagnósticos y terapéuticos de las últimas décadas. En esta actualización, propusieron reorganizar algunas variables clínicas, enfatizando el valor de los signos autonómicos y añadiendo dominios como la respuesta olfatoria neonatal, el tono central y los movimientos espontáneos. Aunque reconocen propuestas recientes que sugieren escalas numéricas, los autores decidieron mantener la estructura ordinal en tres grados sin puntuaciones, por su aplicabilidad clínica y valor pronóstico. Asimismo, señalaron que la presencia de al menos tres criterios en un mismo nivel puede ser suficiente para clasificar la encefalopatía, evitando una interpretación excesivamente rígida. Esta propuesta conserva la simplicidad y utilidad del enfoque clínico original, incorporando elementos que reflejan una comprensión más refinada de la fisiopatología y evolución de la EHI (6). Un estudio posterior evalúo la concordancia inter observador de esta buena propuesta de la escala Sarnat modificada, los investigadores encontraron buena confiabilidad para la mayoría de los componentes en recién nacidos prematuros tardíos, especialmente a partir de las 35 semanas de gestación. Sin embargo, se recomienda adaptar o excluir algunos ítems (como el reflejo de Moro) para

mejorar su aplicabilidad en < 35 semanas, dado que ciertas respuestas reflejan más la inmadurez neurológica que daño encefálico (7). Un análisis reciente del ensayo clínico HEAL (High-dose Erythropoietin in Asphyxia and Encephalopathy), mostró que la puntuación de la escala Sarnat obtenida tras la hipotermia terapéutica, así como la trayectoria entre el examen inicial y el final, se asocian de forma significativa con la probabilidad de muerte o deterioro del neurodesarrollo entre los 22 y 36 meses de vida (8). Estos hallazgos respaldan el valor clínico de la escala Sarnat como complemento útil en la estratificación temprana del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas.

Una alternativa a la escala de Sarnat ha sido la propuesta por Thompson y col (1997) (9), quienes desarrollaron una escala clínica numérica basada en la evaluación diaria de nueve signos neurológicos (tono muscular, nivel de conciencia, convulsiones, postura, reflejos de prensión y de Moro, succión, respiración y estado de la fontanela), con una puntuación máxima de 22 puntos y la denominaron el Hypoxic ischaemic encephalopathy score (HIE score). En un estudio prospectivo con seguimiento hasta el primer año de vida, se evidenció que una puntuación ≥ 15 se asoció con un valor predictivo positivo (VPP) de 92 %, sensibilidad 71 % y especificidad 96 % para desenlace neurológico anormal; un puntaje anormal persistente al día 7 mostró una sensibilidad y valor predictivo negativo del 100 %, aunque con menor especificidad (57 %). No obstante, la combinación de ambas condiciones (puntaje máximo ≥ 15 y score anormal al día 7) incrementó la especificidad al 93 %, manteniendo una sensibilidad en el 100 % y un VPP (Valor Predictivo Positivo) del 92 % (9). Usando esta escala Aoki y col (2021) (10), reportaron que un puntaje de Thompson ≥ 4 medido dentro de las primeras 5,5 horas de vida, predecía desenlaces adversos a corto plazo (convulsiones, hallazgos anormales en resonancia magnética RM o electroencefalograma EEG) con un área bajo la curva AUC de 0,93, sensibilidad 90,9 % y especificidad 83%, sin embargo un punto de

corte de 4 en la escala de Thompson, no establece diagnóstico, sino incrementa la posibilidad de lesiones y secuelas neurológicas en el tiempo, (10). Estos hallazgos destacan la utilidad clínica de la escala para predecir el pronóstico neurológico temprano y en puntajes superiores a 15 sumarse a otras variables para hacer diagnóstico de EHI. Siendo una herramienta de fácil aplicación y sin necesidad de ayudas tecnológicas, permite predecir y clasificar de forma objetiva la severidad de la encefalopatía y sus afectaciones cerebrales, posicionándola como una opción útil, especialmente en contextos con recursos limitados.

Las diferencias entre los puntos de corte se deben al objetivo clínico y al momento de medición. Thompson (1997) utilizó un umbral alto (≥ 15) porque buscaba predecir secuelas neurológicas severas a largo plazo, lo cual requiere un puntaje que refleje daño significativo. En cambio, Aoki (2021) empleó un punto de corte mucho menor (≥ 4) para identificar riesgo temprano de eventos adversos dentro de las primeras horas de vida, incluso en casos leves. Así, la misma escala usa umbrales distintos porque responde a propósitos diferentes: pronóstico tardío versus detección precoz. Estos hallazgos destacan la utilidad clínica de la escala para clasificar la severidad de la encefalopatía, y predecir el pronóstico neurológico temprano. Siendo una herramienta de fácil aplicación y sin necesidad de ayudas tecnológicas, permite clasificar de forma objetiva la severidad de la encefalopatía, posicionándola como una opción útil, especialmente en contextos con recursos limitados.

Una tercera aproximación al diagnóstico ha sido propuesta por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y la Academia Americana de Pediatría (AAP), quienes establecieron un conjunto de criterios clínico-bioquímicos orientados a identificar casos de asfixia perinatal y sus principales desenlaces, incluyendo la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) y la disfunción multiorgánica. Estos criterios incluyen: pH en sangre arterial umbilical < 7,00,

puntaje de Apgar entre 0 y 3 durante más de 5 minutos, manifestaciones neurológicas tempranas como coma, convulsiones o hipotonía, y evidencia de compromiso multisistémico. Aunque estos parámetros aportan especificidad diagnóstica, su aplicabilidad clínica ha sido cuestionada debido a su baja sensibilidad (11), e incluso algunos estudios han evidenciado que el uso exclusivo de estos criterios podría conducir a sub diagnósticos entre el 79 y 88 % de los casos (12). Este enfoque, originalmente concebido con fines medicolegales y para la estandarización en investigación, tiende a identificar únicamente los cuadros más severos, por lo que su utilidad para guiar intervenciones clínicas tempranas como la hipotermia terapéutica es limitada. Por tanto, los criterios AAP/ACOG no sustituyen las escalas clínicas estructuradas que permiten una valoración más sensible y dinámica del estado neurológico del neonato.

Una propuesta adicional para la evaluación clínica de la EHI es el SIBEN - Sistema de Información y Evaluación Biomédica Neonatal - Neurological Score, desarrollado por la Sociedad Iberoamericana de Neonatología para su uso desde el nacimiento y sin necesidad de estudios complementarios. Este sistema valora diez signos clínicos de acuerdo con tres niveles de severidad (leve, moderado y severo), nivel de conciencia, actividad espontánea, postura, tono muscular, succión, reflejo de Moro, diámetro pupilar, frecuencia cardíaca, respiración y presencia de convulsiones. Para aplicar el puntaje, se requiere una historia obstétrica sugestiva de evento hipóxico-isquémico (por ejemplo, prolapso de cordón o ruptura uterina), asociada con un Apgar ≤ 5 al 1, 5 o 10 minutos de vida o a un pH umbilical ≤ 7,1. Sin embargo, el examen neurológico clínico es considerado el componente esencial para confirmar el diagnóstico. Se establece el grado de EHI cuando al menos tres ítems se clasifican en el mismo nivel de severidad; si hay signos en distintos niveles, predomina el nivel que concentre mayor número de hallazgos. Una evaluación preliminar en unidades neonatales

mostró que esta escala permite clasificar objetivamente la EHI desde las primeras horas de vida, incluso en ausencia de imágenes o marcadores bioquímicos, lo que la posiciona como una herramienta de utilidad en contextos con recursos limitados (13).

De manera más reciente, García-Alix y col (2021) (14) desarrollaron una escala clínica para el diagnóstico de la encefalopatía neonatal NE-RS -Neonatal Encephalopathy–Rating Scale-, para incrementar la precisión diagnóstica en las primeras seis horas de vida. La escala se construyó entre neonatólogos expertos y evalúa nueve dominios: siete signos clínicos (estado de alerta, actividad motora espontánea, respuesta motora a estímulos, postura, reflejos miotáticos, patrón respiratorio y convulsiones clínicas) y dos variables electroencefalográficas extraídas del electroencefalograma ampliado (aEEG) con patrón de fondo y presencia de crisis eléctricas.

Cada ítem se califica mediante una escala ordinal asimétrica de severidad, de 0 a 8 puntos, excepto reflejos, que son cualificados entre 0 y 6, con una puntuación total máxima de 70. La consistencia interna fue alta (alfa de Cronbach: 0,93; IC 95 %: 0,86 a 0,94), y la confiabilidad inter observador fue excelente (CCI: 0,99; IC 95 %: 0,99 a 0,99). La escala mostró una alta capacidad discriminativa para diferenciar los grados de encefalopatía establecidos por la escala de Sarnat, con puntos de corte óptimos de 8 (para diferenciar EHI leve de moderada, AUC: 0,99) y 30 (para diferenciar EHI moderada de grave, AUC: 0,93). Además, se observó una correlación significativa con la severidad de las lesiones en resonancia magnética (rho = 0,65; $p < 0,001$) y desenlaces neurológicos a los 2 años de edad. La NE-RS también fue sensible para identificar resultados adversos tempranos, incluso cuando se excluyó el aEEG de la puntuación total, manteniendo un AUC de 0,99.

A diferencia de escalas categóricas como la de Sarnat, la escala NE-RS propone una clasificación continua, lo que permite una estratificación precisa del riesgo en el periodo crítico de las primeras 6 horas de vida y facilita la identificación de recién nacidos que se beneficiarían de intervenciones como la hipotermia terapéutica (14).

Aunque las escalas y criterios aquí descritos han sido ampliamente utilizados en la práctica clínica, presentan diferencias relevantes en cuanto a su estructura, tipo de variables evaluadas, momento de aplicación y utilidad pronóstica, lo que genera incertidumbre sobre cuál constituye la herramienta más adecuada para identificar y clasificar la encefalopatía hipóxico-isquémica en recién nacidos con asfixia perinatal. En la Guía de Práctica Clínica publicada en 2013 (15) no se formuló una pregunta específica orientada a determinar cuál es la escala clínica más adecuada para el diagnóstico temprano de la EHI ni para la clasificación de su severidad; considerando la importancia de una detección oportuna para iniciar intervenciones como la hipotermia terapéutica dentro del periodo ventana, así como el avance reciente en el diseño de nuevas herramientas diagnósticas, se considera pertinente incluir en esta actualización una pregunta que permitiera evaluar comparativamente las escalas disponibles y establecer recomendaciones informadas para su uso en la práctica clínica.

### 4.2.2 Recomendaciones pregunta 2

Las recomendaciones marcadas con una llave (🔑) son las recomendaciones consideradas prioritarias para el proceso de implementación.

**🔑Recomendación 5**

Se recomienda en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con asfixia perinatal, realizar el diagnóstico y clasificación de la encefalopatía hipóxico-isquémica mediante el uso de la escala de Sarnat.

**Certeza en la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯
**Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor

**Consideraciones adicionales:**

- Se debe tener en cuenta que la escala de Sarnat es una herramienta clínica diseñada para el diagnóstico y la clasificación de la encefalopatía hipóxico-isquémica, permitiendo su categorización en estadio 1 (leve), estadio 2 (moderado) o estadio 3 (grave). Esta escala se fundamenta en la evaluación sistemática de características clínicas del recién nacido, que incluyen el nivel de conciencia, el movimiento espontáneo, el funcionamiento del sistema autonómico, las pupilas, la frecuencia cardíaca, la motilidad gastrointestinal y los reflejos primitivos. Asimismo, valora la succión, el reflejo de Moro, el reflejo del cuello tónico, la respuesta olfativa, los reflejos miotendinosos y el control neuromuscular, a partir del análisis del tono muscular, la postura y el tono central. La integración de estos hallazgos permite una clasificación clínica estructurada y reproducible de la gravedad de la encefalopatía.

- Si están disponibles y validadas se podría considerar el uso alternativo de las escalas de Thompson HIE score, Neonatal Encephalopathy–Rating Scale (NE-RS) o SIBEN Neurological Score.
- La aplicación inicial de cualquiera de las escalas debe realizarse antes de las 6 horas de vida.
- Usar la misma escala para clasificación y seguimiento.
- El grupo tratante debe manejar la misma escala.
- Se requiere entrenamiento previo con estandarización de criterios.

**Justificación**

El panel consideró que el problema es de alta prioridad debido a que la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) se considera una complicación grave del nacimiento ya que entre el 40 % y el 60 % de los neonatos afectados fallecen a los 2 años de edad o presentan discapacidades graves entre las que se incluyen discapacidad intelectual, epilepsia y parálisis cerebral (2). El riesgo significativo de las secuelas neurológicas a largo plazo en los supervivientes de EHI alcanzan entre 60 % y 100 % y en los casos moderados, el riesgo de secuelas importantes es de 20 % a 40 % (15). El diagnóstico oportuno y adecuado de la EHI es fundamental para iniciar intervenciones como la hipotermia terapéutica, cuyo beneficio es máximo cuando se administra en las primeras 6 horas de vida. La precisión diagnóstica en este periodo inicial aumenta la probabilidad de supervivencia sin discapacidad, reduce el riesgo de complicaciones como convulsiones, disfunción multiorgánica y secuelas neurocognitivas a largo plazo (3). El uso de una escala para diagnosticar y clasificar la EHI en neonatos con asfixia perinatal, es una herramienta que permite identificar la EHI y tomar decisiones rápidas sobre el manejo del neonato. La evidencia disponible muestra que las escalas presentan un buen

desempeño para identificar EHI y clasificarla, con una certeza muy baja debido a limitaciones de tipo de estudio, tamaño muestral y riesgo de sesgo en algunos estudios.

La aplicación de una de las escalas tiene impacto en la toma de decisiones, ya que permite diagnosticar y clasificar la EHI de manera rápida y oportuna, para apoyar el plan de manejo inmediato sobre el neonato asfixiado. El uso de la escala esta extendido y se encuentra referenciado en documentos del país, el único efecto no deseado seria la mala clasificación por una mala aplicación de la escala.

En cuanto al balance de efectos, los beneficios de una clasificación temprana y precisa mediante escalas validadas permite intervenir oportunamente y reducir las consecuencias neurológicas superan ampliamente los posibles daños, que se limitan a la mala clasificación por personal no entrenado. Desde la perspectiva de valores y preferencias, las familias asignan alta importancia a conocer el diagnóstico y que se dé la clasificación para una intervención oportuna por parte del personal sanitario, existe baja variabilidad en estas preferencias.

La escala requiere recursos de bajo costo (personal entrenado y logística de registros clínicos). La aceptabilidad entre profesionales es muy alta y su implementación es factible en centros de cualquier nivel de complejidad.

En síntesis, el panel concluyó que el balance entre beneficios y daños es favorable, y aunque la certeza de la evidencia es muy baja y los beneficios sobre el diagnóstico y clasificación son clínicamente significativos. Por lo tanto, se emite una recomendación a fuerte favor del uso de la escala de Sarnat en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal preferiblemente antes de 6

horas contadas desde su nacimiento, en cualquier nivel de complejidad y con personal entrenado.

Adicionalmente se consideró que si pudiera usarse una escala diferente a Sarnat, están disponibles y validadas las escalas de Thompson HIE score, Neonatal Encephalopathy–Rating Scale (NE-RS) o SIBEN Neurological Score. La aplicación de cualquiera de las escalas debe realizarse antes de las 6 horas de vida, usando la misma escala para clasificación y seguimiento, el grupo tratante debe manejar la misma escala y siempre se debe tener entrenamiento previo con estandarización de criterios.

| **Dominio EtD** | **Juicio** |
|---|---|
| Problema prioritario | Sí |
| Efectos deseables | Moderados |
| Efectos no deseables | Triviales |
| Certeza en la evidencia | Muy baja |
| Valores y preferencias | No importante incertidumbre o variabilidad. |
| Balance de los efectos | Probablemente favorece la intervención. |
| Recursos requeridos | Ahorros moderados |
| Certeza en la evidencia del uso de recursos | Muy baja |
| Costo-efectividad | Favorece la intervención |
| Equidad | Probablemente incrementada |
| Aceptabilidad | Probablemente sí |
| Factibilidad | Sí |

### 4.2.3 Identificación de la evidencia

Se buscaron revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) en bases de datos electrónicas y fuentes secundarias encontrando 123 registros, eliminando los duplicados se registraron un total de 122 artículos. Estos registros fueron sometidos a un proceso de tamizaje que consistió en revisar sustítulos y resúmenes en su totalidad por dos revisores independientes. De estos, se excluyeron 121 registros. Luego de esta fase, se procedió a examinar en texto completo 1 estudio, el cual fue excluido debido a que el desenlace evaluado no respondía la pregunta de interés.

Posteriormente, se buscaron estudios primarios en bases de datos electrónicas y fuentes secundarias, encontrando 728 registros. Tras eliminar los duplicados, se obtuvo un total de 648 artículos. Se realizó el tamizaje mediante revisión completa de títulos y resúmenes. De estos, se excluyeron 600 registros, quedando 48 estudios para revisión en texto completo, de los cuales 2 no estuvieron disponibles. Finalmente, se procedió con la lectura completa de los 46 estudios restantes, descartándose 10 por no corresponder al tipo de publicación y 30 porque las intervenciones o desenlaces no se ajustaban a la pregunta de investigación incluyéndose 6 para la evaluación de calidad y extracción de datos. La información detallada del proceso se presenta en el Anexo 5.

### 4.2.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Se seleccionaron seis estudios observacionales, se les aplicó la herramienta de evaluación del Instituto JBI (Joanna Briggs Institute). Todos los estudios definieron los criterios de inclusión en la muestra, describieron detalladamente a los sujetos de investigación y el entorno, se emplearon criterios objetivos y estandarizados para medir la afección. Asimismo, los resultados utilizaron un análisis estadístico adecuado.

El estudio de Biselele y col (2013) (16) estableció la correlación entre la puntuación de Thompson y el grado de Sarnat, encontrando concordancia entre las dos. Por su parte, Chalak y col (2019) (17) realizaron un análisis secundario de la cohorte del estudio PRIME (Prospective Research in infants with mild Encephalopathy), la cual incluyó lactantes con encefalopatía hipóxico-isquémica leve (clasificación de Sarnat leve) que no recibieron tratamiento con hipotermia y fueron seguidos hasta los 18–22 meses de edad. El objetivo fue determinar el valor pronóstico del puntaje total de la escala de Sarnat en relación con la discapacidad, medida mediante el índice de discapacidad neurológica (NDI). En este análisis secundario, los autores asignaron valores numéricos a los criterios de la escala de Sarnat y evaluaron su correlación con la presencia o ausencia de discapacidad al seguimiento de 18 a 22 meses de edad

La investigación de El-Gamasy y col (2018) (18) analizó la función renal en neonatos a término con EHI, mediante la medición de los niveles séricos de creatinina, y su correlación con la gravedad de la enfermedad según la clasificación de Sarnat y los hallazgos en la TAC cerebral. Horn y col (2013) (19) realizaron una evaluación neurológica aplicando las escalas de Thompson y Sarnat a las 6 y 24 horas de vida, así como diariamente hasta el día 10 de vida, junto con un registro continuo de EEG durante 96 horas hasta su normalización; posteriormente compararon ambas escalas mediante análisis estadístico con curvas ROC. Walsh y col (2022) (20) llevaron a cabo una comparación entre las escalas NICHD y SIBEN. Finalmente, García-Alix y col (2021) (21) evaluaron la utilidad de la escala NE-RS para la clasificación de la encefalopatía neonatal en las primeras seis horas de vida.

#### 4.2.4.1 Correlación entre la puntuación de Thompson y la escala de Sarnat

Biselele y col (2013) (16) realizaron un estudio observacional descriptivo y prospectivo con el objetivo de determinar la incidencia, la etiología y la puntuación de la encefalopatía hipóxico-isquémica mediante las escalas de Thompson y Sarnat durante el primer día de vida, así como describir su relación con la evolución clínica al egreso hospitalario. Se incluyeron 50 neonatos a término y prematuros tardíos con asfixia perinatal, ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales entre noviembre de 2009 y enero de 2011; se excluyeron malformaciones congénitas graves.

Para evaluar exactitud diagnóstica de las escalas se midió la correlación de Pearson para clasificación de EHI entre la puntuación de Thompson y el grado de Sarnat obteniendo un valor de $r = 0,77$; $p < 0,0001$; IC 95 %: 0,53 a 0,85), indicando buena concordancia entre el puntaje obtenido y el nivel de severidad clínica del paciente. Esto significa que aproximadamente el 59,3 % de la variabilidad en la clasificación de gravedad puede explicarse por los valores de la escala.

En cuanto al desenlace de mortalidad, el puntaje de Thompson y Sarnat obtenido el primer día de vida y la mortalidad presentaron un coeficiente de correlación (r) de 0,42 y un valor p de 0,002, indicando una correlación moderada entre las escalas y la mortalidad ($r = 0,42$, $R^2 = 0,18$), mostrando una asociación positiva pero limitada capacidad predictiva individual. Los desenlaces de inicio oportuno del tratamiento, derivación a UCI, estancia hospitalaria y pronostico neurológico no fueron medidos.

La certeza en la evidencia fue muy baja para los desenlaces evaluados, debido a limitaciones metodológicas como evaluaciones no homogéneas de la EHI (≤ 6 h en comparación con 6–24 h), tamaño muestral pequeño (n = 50) y procedencia de un único centro hospitalario (Hospital Universitario de Kinshasa). Esta evidencia aún presenta incertidumbre para la extrapolación del desempeño a otros contextos, debido a la baja certeza y a las limitaciones de validez externa del estudio.

#### 4.2.4.2 Sarnat cualitativa en comparación con sarnat cuantitativa

Chalak y col (2019) (17) realizaron un análisis secundario dentro de un estudio observacional de cohorte prospectiva correspondiente a la cohorte PRIME (Prospective Research in Infants with Mild Encephalopathy), con el objetivo de evaluar el valor pronóstico del puntaje total de la escala de Sarnat para predecir discapacidad neurológica. Se incluyeron 43 neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica leve según Sarnat, quienes no recibieron terapia hipotérmica y completaron seguimiento a los 18–22 meses de edad; para el desenlace de pronóstico neurológico se mido mediante la evaluación de discapacidad con el índice de discapacidad neurológica (NDI). Para este análisis, los participantes fueron evaluados mediante una transformación numérica de la escala de Sarnat, en la cual las categorías cualitativas se asignaron como Normal (0), Leve (1), Moderado (2) y Grave (3), con el fin de obtener un puntaje total cuantitativo, que posteriormente se comparó con la presencia o ausencia de discapacidad neurológica.

Dentro de los resultados se encontró que, para la comparación del puntaje total de Sarnat entre los grupos con y sin discapacidad, la mediana fue 7 (RIC: 5–7) frente a 4 (RIC: 2–5), respectivamente, con p = 0,03, lo que significa que los

lactantes con discapacidad presentaron valores numéricos más altos en la escala. Para el desempeño pronóstico, el análisis ROC mostró que un puntaje total de Sarnat ≥ 5 presentó un AUC = 0,83 (IC 95 %; p = 0,004), con sensibilidad del 100 % y especificidad del 67 %, lo que indica una capacidad discriminativa Esta medida fue clínicamente relevante, dado que el umbral definido por el estudio (> 5) permitió diferenciar adecuadamente a los lactantes con mayor riesgo de discapacidad. Los desenlaces de mortalidad, inicio oportuno del tratamiento, derivación a UCI, estancia hospitalaria y pronostico neurológico no fueron medidos

La certeza en la evidencia fue muy baja debido al tamaño muestral reducido (n = 43), diseño de análisis secundario y evidencia indirecta tratarse de a una cohorte específica sin intervención terapéutica. Esta evidencia respalda la posibilidad de usar los puntajes numéricos o versiones cuantitativas de escala de Sarnat para estimar el riesgo de discapacidad en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica leve, debido a su comportamiento discriminativo en la predicción de discapacidad a los 18–22 meses de edad.

#### 4.2.4.3 Niveles séricos de creatinina y su correlación con la gravedad de la enfermedad, medida mediante la clasificación de Sarnat

El-Gamasy y col (2018) (18) realizaron un estudio de casos y controles con el objetivo de evaluar la función renal mediante los niveles séricos de creatinina en neonatos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica y determinar su correlación con la gravedad de la enfermedad, medida mediante la clasificación de Sarnat y la tomografía axial computarizada cerebral. Se incluyeron 36 neonatos a término con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica y 36 neonatos sanos emparejados por edad y sexo como grupo control. Los participantes fueron comparados en sus niveles séricos de creatinina al primer

y al séptimo día de vida, adicionalmente se evaluaron las diferencias según la clasificación de Sarnat y los hallazgos tomográficos.

Dentro de los resultados se encontró que, en cuanto a la exactitud diagnóstica, para la medición de creatinina sérica, los neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica presentaron valores significativamente más elevados que los controles tanto al primer como al séptimo día de vida, lo que se interpretó como un deterioro de la función renal asociado a la enfermedad. Para la correlación con la gravedad clínica, se identificaron valores promedio de creatinina de 0,51 mg/dL en estadio I, 0,74 mg/dL en estadio II y 1,3 mg/dL en estadio III, evidenciando un aumento progresivo en relación con la severidad según Sarnat. En cuanto el pronóstico de gravedad se observó que los niveles de creatinina fueron mayores en los pacientes con cambios isquémicos graves en la tomografía axial computarizada en comparación con aquellos sin lesiones o con hallazgos menos severos. Esta medida fue clínicamente relevante, ya que permitió diferenciar la gravedad de la encefalopatía en función de la afectación renal y compararla con la medición de la escala de Sarnat. Los desenlaces de mortalidad, inicio oportuno del tratamiento, derivación a UCI y estancia hospitalaria no fueron medidos.

La certeza en la evidencia es muy baja debido al bajo tamaño muestral (n = 72) y al riesgo de sesgo relacionado con el diseño de casos y controles, casos y controles no son comparables más allá de la presencia de HIE, no hubo emparejamiento formal por edad gestacional, peso, riesgo materno, parto, ni estado metabólico, no se reporta verificación metabólica ni neurológica para confirmar ausencia de HIE en controles evidencia, no identifican confusores como hipovolemia, sepsis subclínica, función renal materna, uso de medicamentos, deshidratación neonatal o hipotensión perinatal. Esta evidencia, aunque con gran incertidumbre, parecer respaldar que los niveles séricos de

creatinina pueden reflejar la gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica, debido a su asociación con el estadio clínico y los hallazgos en neuroimagen y que la evaluación con escala de Sarnat estuvo acorde con el grado de gravedad de la encefalopatía.

#### 4.2.4.4 Escala de NICHD en comparación con SIBEN

Walsh (2022) (20) realizaron un estudio observacional con el objetivo de comparar la concordancia entre las escalas NICHD y SIBEN para categorizar numéricamente la severidad de la encefalopatía neonatal y evaluar su utilidad ordinal para establecer puntuaciones mínimas asociadas con lesiones cerebrales en electroencefalografía y resonancia magnética. Se incluyeron 145 recién nacidos con edad gestacional > 34 semanas y riesgo de asfixia perinatal, definidos por pH en gases de cordón ≤ 7,1, Apgar < 5 a los 10 minutos, reanimación cardiopulmonar prolongada, convulsiones o encefalopatía clínica. Los participantes fueron evaluados mediante ambas escalas y se comparó su concordancia y capacidad predictiva de lesiones cerebrales.

Dentro de los resultados se encontró que, para exactitud diagnóstica, la concordancia entre NICHD y SIBEN, se identificó mediante un coeficiente Kappa de 0,86, lo que significa un gran acuerdo entre los ítems de nivel de conciencia, actividad espontánea, tono, postura, reflejo de succión, reflejo de Moro, reacción pupilar, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria. En cuanto al pronóstico, ambas escalas mostraron igualdad en la capacidad de predecir lesiones cerebrales en resonancia magnética, con un área bajo la curva de 0,71. Con un punto de corte > 4, ambas escalas alcanzaron sensibilidad del 100 % y especificidad baja, entre 9 y 10 %, lo que indica una excelente capacidad para identificar neonatos con lesión, pero una baja capacidad para identificar aquellos sanos, con riesgo de producir falsos positivos. Los desenlaces de mortalidad,

inicio oportuno del tratamiento, derivación a UCI y estancia hospitalaria no fueron medidos.

La certeza en la evidencia para los desenlaces evaluado fue muy baja debido al diseño observacional y a la ausencia de grupo control, lo cual limita las inferencias causales y la precisión de las estimaciones. En conclusión, esta evidencia muestra una probable utilidad de uso de las escalas NICHD y SIBEN para la categorización de la encefalopatía neonatal, debido a su concordancia y adecuada sensibilidad para detectar lesiones cerebrales, aunque con limitaciones para descartar enfermedad.

#### 4.2.4.5 Escala de Thompson en comparación con EEG

Horn y col (2013) (19) realizaron un estudio observacional con el objetivo de identificar predictores clínicos tempranos (0–6 horas de vida) de electroencefalograma anormal a las 48 horas o mortalidad en recién nacidos sometidos a hipotermia terapéutica, utilizando la escala de Thompson. Se incluyeron 41 recién nacidos con ≥36 semanas de gestación y peso > 2 000 g, con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a severa. Los participantes fueron evaluados mediante la escala de Thompson durante las primeras horas de vida y se comparó su puntaje con la aparición de alteraciones severas en el electroencefalograma a las 48 horas.

Dentro de los resultados se encontró utilidad pronostica de la escala de Thompson entre las 3 y 5 horas de vida, con un punto de corte de 16, el 75 % de los neonatos presentaron un electroencefalograma severamente alterado a las 48 horas, en comparación con el 18 % cuando el puntaje fue < 16 (p = 0,004). Este punto de corte mostró una sensibilidad del 50 % y una especificidad del 93 %, lo que permite identificar neonatos con alteraciones electrolíticas

severas, pero con una capacidad limitada para detectar todos los casos. La razón de verosimilitud positiva (LR +) fue 7,25 y la razón de verosimilitud negativa (LR –) fue 0,54. El área bajo la curva ROC fue 0,73 (IC 95 %: 0,53 a 0,93), lo que indica un desempeño discriminativo moderado. Esta medida fue clínicamente relevante, dado que permitió identificar un umbral temprano útil para predecir anormalidades electroencefalográficas. Los desenlaces de mortalidad, inicio oportuno del tratamiento, derivación a UCI, estancia hospitalaria y pronostico neurológico no fueron medidos

La certeza en la evidencia fue muy baja debido al tamaño muestral reducido (n = 41), al diseño observacional y a la ausencia de grupo comparador independiente. En conclusión, esta evidencia respalda el uso temprano de la escala de Thompson para estimar el riesgo de acuerdo con el electroencefalograma anormal a las 48 horas en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a severa sometidos a hipotermia terapéutica.

#### 4.2.4.6 Escala de NE-RS en comparación con Resonancia magnética

García-Alix y col (2021) (21) realizaron un estudio observacional con el objetivo de proponer y evaluar la escala NE-RS para clasificar la encefalopatía neonatal en las primeras 6 horas de vida y estimar su capacidad para identificar tempranamente los hallazgos en la resonancia magnética y el neurodesarrollo a los 2 años de edad. Se incluyeron recién nacidos con sospecha de encefalopatía neonatal, a quienes se aplicó la escala NE-RS y se realizó seguimiento mediante neuroimagen y evaluación del neurodesarrollo a los 24 meses.

Dentro de los resultados se encontró en términos de exactitud diagnóstica, como indicador de consistencia interna, correlación entre los ítems de la escala (estado de alerta, postura, actividad motora, reflejos, respiración, convulsiones), alta

validez y reproducibilidad. Se identificó un alfa de Cronbach de 0,93 y un coeficiente de correlación intraclase de 0,996, lo que significa una alta reproducibilidad de la escala. Para la clasificación de la encefalopatía, un puntaje > 8 discriminó entre encefalopatía leve y moderada con un área bajo la curva de 0,99, mientras que un puntaje ≥ 30 discriminó entre moderada y severa con un área bajo la curva de 0,93, lo que indica un desempeño excelente. Asimismo, se observó una correlación positiva moderada entre la puntuación NE-RS y los hallazgos en resonancia magnética (Spearman Rho 0,65; p < 0,001). Para el pronóstico medido mediante la predicción de desenlaces adversos a los 2 años, la escala mostró sensibilidad del 82 % y especificidad del 81 % (área bajo la curva 0,91), indicando que identifica la mayoría de los pacientes con riesgo de secuelas, Esta medida fue clínicamente relevante, dado que permitió estratificar la severidad y pronóstico en las primeras horas de vida. Los desenlaces de mortalidad, inicio oportuno del tratamiento, derivación a UCI y estancia hospitalaria no fueron medidos.

La certeza en la evidencia es muy baja debido al diseño observacional, sesgo de selección: se incluyeron recién nacidos consecutivos con encefalopatía neonatal (≥ 34 semanas, ≥ 1 800 g), pero 67 % fueron referidos de otros hospitales, lo que pudo introducir diferencias en la atención y severidad, sesgo de información: aunque hubo cegamiento parcial (evaluador investigador no conocía datos perinatales), el uso de múltiples observadores (11 neonatólogos) puede introducir variabilidad, aunque mitigada por la alta concordancia inter observador, sesgo por tamaño muestral: la incidencia baja de NE limitó el tamaño del estudio (n = 54 con NE), lo que reduce poder estadístico y generalización de resultados y sesgo de confusión: algunos pacientes recibieron sedación o analgesia durante el traslado, lo que pudo modificar la expresión clínica y afectar la puntuación de la escala . En conclusión, esta evidencia respalda un probable uso de la escala NE-RS para la clasificación temprana de

la encefalopatía neonatal y para estimar el riesgo de hallazgos anormales en resonancia magnética y de desenlaces adversos a los 2 años.

### 4.2.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

La evidencia que sustenta los dominios EtD fue recopilada a partir de múltiples fuentes complementarias. En primer lugar, se utilizó la revisión sistemática realizada para dar respuesta a la pregunta específica de investigación (Anexo 5). Adicionalmente, se llevó a cabo una revisión complementaria de factores contextuales relevantes para la toma de decisiones (Anexo 19). Esta información se integró con la evidencia aportada por los expertos clínicos, así como con datos procedentes de bases de datos nacionales, en particular las bases del INVIMA (Anexo 20), con el fin de asegurar una valoración integral, contextualizada y pertinente de los dominios EtD.

#### 4.2.5.1 Exactitud de las pruebas

La escala de Sarnat es considerada el estándar clínico de referencia para la clasificación de la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI). Su exactitud diagnóstica se basa en la evaluación clínica sistemática del estado neurológico, lo que permite discriminar entre grados leve, moderado y severo de EHI. La evidencia demuestra que la escala tiene buena concordancia con hallazgos pronósticos, como las anormalidades en la electroencefalografía (EEG/AEG), los patrones de lesión en resonancia magnética (RM) y los desenlaces del neurodesarrollo. Aunque no existen estudios que reporten sensibilidad y especificidad de manera aislada para Sarnat (por ser el patrón de referencia), se reconoce que su reproducción es adecuada entre clínicos entrenados y que permite una clasificación suficientemente precisa para orientar decisiones terapéuticas, incluida la elegibilidad para hipotermia terapéutica.

#### 4.2.5.2 Efectos deseables

La clasificación exacta y oportuna de la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) genera un beneficio directo para los recién nacidos con asfixia, al permitir una determinación temprana del grado de afectación neurológica y orientar de manera adecuada la terapia a instaurar.

Dentro de los efectos deseables se tiene la exactitud diagnóstica y la clasificación de EHI, Sarnat: clasificar severidad inicial, Thompson: evolución neurológica temprana, clasificación EHI (r: 0,77), NE-RS: consistencia interna: alfa de Cronbach 0,93 (IC 95 %: 0,86 a 0,94), lo que apoya la fiabilidad de la escala. SIBEN: Alta concordancia con la escala NICHD basada en EEG: 92 % de acuerdo (134/145), *Kappa* = 0,86.

Otro efecto deseable es su utilidad pronóstica, es así como Sarnat correlaciona con desenlaces funcionales (≥ 5 predice discapacidad), Thompson: predecir secuelas a corto plazo (≥ 14–16 dentro de las primeras 6 horas de vida) NE-RS: correlación de sus puntuaciones con el patrón de lesión en RM y con el neurodesarrollo a 2 años.

#### 4.2.5.3 Efectos no deseables

La aplicación de las escalas clínicas existentes para la clasificación de la EHI no se asocia directamente con efectos no deseados para el neonato, dado que se basan en la evaluación clínica y no implican intervenciones invasivas.

No obstante, es importante considerar que la utilización de estas escalas por personal insuficientemente entrenado puede conducir a una clasificación

inexacta del grado de EHI, lo que puede afectar la oportunidad y pertinencia de las decisiones terapéuticas, como la elegibilidad para hipotermia terapéutica y, en consecuencia, comprometer los desenlaces clínicos. Por lo tanto, la principal fuente de efectos no deseados deriva de errores de aplicación o interpretación, más que de la escala en sí misma.

#### 4.2.5.4 Balance riesgo-beneficio

El balance favorece el uso de escalas en especial la de Sarnat. La evidencia disponible muestra que la escala de Sarnat sigue siendo la herramienta tradicional de referencia para la clasificación de la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), dado su valor clínico para evaluar, dentro de las primeras 6 horas de vida, el nivel de conciencia, la actividad espontánea, postura, tono muscular, reflejos (succión y Moro) y la función autonómica (pupilas, frecuencia cardíaca y respiración), sin requerir estudios imagenológicos. A partir de esta escala se han desarrollado otras propuestas —como SIBEN y NE-RS— orientadas a facilitar un examen clínico más práctico y con mayor capacidad para identificar riesgo de convulsiones, alteraciones en el EEG o lesiones visibles en la resonancia magnética.

La NE-RS representa una alternativa moderna, aplicable y de bajo riesgo, que conserva un alto beneficio clínico. Evalúa siete variables clave, excluye reflejos primitivos y examen pupilar, incorpora la presencia de convulsiones y puede complementarse con estudios no invasivos como el aEEG, sin exposición a radiación. Esta característica la hace útil tanto en centros con recursos limitados como en instituciones con alta capacidad diagnóstica.

En conjunto, ninguna de las escalas evaluadas genera riesgos directos para el recién nacido ni afecta el desarrollo neonatal o infantil temprano. No implican exposición a radiación, procedimientos invasivos ni toma adicional de muestras, y no interfieren con el binomio madre-hijo. Por el contrario, aportan información crítica para la toma de decisiones oportunas —incluyendo la indicación de hipotermia terapéutica, lo que contribuye a reducir la progresión del daño cerebral y las secuelas neurológicas, especialmente en recién nacidos con hipoxia moderada a severa. En este sentido, el balance entre riesgos y beneficios es claramente favorable al uso de estas escalas clínicas, en especial la escala de sarnat, debido a que, aunque las demás presentan un buen desempeño operativo, aún existen limitaciones en cuanto a estudios de validación en el contexto colombiano.

#### 4.2.5.5 Certeza global de la evidencia

La certeza para la aplicación de escalas en la clasificación y diagnóstico de EHI es muy baja dado que los estudios encontrados son de tipo observacional y con tamaño de muestra limitado, evidencia indirecta e imprecisión en algunas estimaciones.

#### 4.2.5.6 Valores y preferencias

No se identificaron estudios que evaluaran específicamente los valores y preferencias de padres o cuidadores respecto al uso de las escalas clínicas para la clasificación de la EHI ni sobre su impacto en la toma de decisiones terapéuticas. Sin embargo, las representantes de cuidadores del GDG consideran que los padres y cuidadores valoran de manera significativa la clasificación oportuna y precisa de la EHI, dado que esta permite un direccionamiento terapéutico adecuado y temprano, con el objetivo de reducir la probabilidad de

secuelas neurológicas. Asimismo, resaltan que la facilidad de aplicación de las escalas es un aspecto altamente relevante para la práctica clínica, especialmente en escenarios donde se requiere actuar con inmediatez y claridad diagnóstica.

#### 4.2.5.7 Recursos (costos) requeridos

A pesar de que no se identificaron estudios que respondieran a este dominio, se comprende que la aplicación de las escalas requiere del entrenamiento en el personal que aplica las escalas, para lograr un correcto diligenciamiento sin generar sobrecostos a excepción que se utilizara métodos paraclínicos como el electroencefalograma y la resonancia magnética cerebral que traen escalas como la NE-RS en casos en que sea viable su uso.

La evaluación de neonatos con asfixia perinatal es de bajo costo con un efecto positivo dado la prevención de secuelas neurológicas, disminuyendo los costos al sistema que implica el manejo de discapacidades y otras secuelas no identificadas tempranamente, por lo que se identifica que las escalas tienen un impacto en términos de ahorros para realizar el diagnóstico y clasificación de EHI.

#### 4.2.5.8 Certeza en la evidencia de los recursos requeridos

No se identificaron estudios que respondieran a este dominio. Sin embargo, a partir de la evidencia del contexto colombiano, se considera que la certeza es muy baja.

#### 4.2.5.9 Costo efectividad

No se identificaron estudios que abordaran este dominio.

#### 4.2.5.10 Equidad

No se identificaron estudios que evaluaran específicamente el impacto del uso de estas escalas en la equidad. Sin embargo, se reconoce que la escala de Sarnat y sus variantes pueden ser aplicadas en todos los niveles de complejidad del sistema de salud, dado que se basan en la evaluación clínica y no requieren tecnología avanzada. Esto favorece la equidad incrementándola, en la clasificación de los recién nacidos con asfixia perinatal y EHI, al permitir que tanto instituciones con recursos limitados como centros especializados cuenten con herramientas diagnósticas comparables y puedan derivar oportunamente a los pacientes que requieren manejo especializado.

No obstante, para garantizar un impacto equitativo, es fundamental asegurar el entrenamiento adecuado y la competencia del personal de salud en todas las regiones del país, de manera que la aplicación de estas escalas sea consistente y precisa, sin depender de la disponibilidad tecnológica ni del nivel de complejidad de la institución.

#### 4.2.5.11 Aceptabilidad

No se identificaron estudios que respondan a este dominio. Pero los profesionales de la salud del GDG, indican que es aceptable la aplicación de escalas ya que no presenta efectos no deseados, preocupaciones éticas, los costos son bajos y los beneficios a corto, mediano y largo plazo son amplios.

#### 4.2.5.12 Factibilidad

En Colombia, la Escala de Sarnat es la herramienta de mayor factibilidad, al contar con versión en español, validación de uso y respaldo en documentos nacionales, como el Consenso de expertos en neonatología y neurología y la Guía de práctica clínica para el recién nacido con asfixia perinatal (2013). Se puede asegurar el entrenamiento del personal y auditoría del proceso para garantizar una correcta aplicación y clasificación de la EHI.

Las escalas NE-RS, SIBEN y Thompson (HIE Score) no cuentan con validación formal ni reportes de uso sistemático en población colombiana.

La escala de NE-RS cuenta con criterios clínicos como paraclínicos siendo el electroencefalograma digital con mapeo central (código CUPS: 891410) y resonancia magnética de cerebro (código CUPS: 883101) dos estudios complementarios al puntaje.

En general la implementación de escalas clínicas para el diagnóstico y clasificación temprana de la EHI, en especial la Sarnat, es factible en el contexto colombiano. Estas herramientas se basan en la evaluación clínica directa, no requieren tecnología avanzada ni pruebas diagnósticas de alto costo, y pueden aplicarse en todos los niveles de complejidad, incluyendo zonas rurales y hospitales con recursos limitados.

La principal necesidad identificada es garantizar el entrenamiento adecuado del personal de salud para disminuir la variabilidad inter observador y mejorar la precisión diagnóstica. A pesar de barreras estructurales presentes en el sistema (disponibilidad variable de gases arteriales, monitoreo fetal o acceso a resonancia magnética), el uso de escalas como Sarnat, o si es viable aplicar las

de Thompson, NE-RS o SIBEN no depende de estos recursos y puede realizarse de manera consistente en escenarios de baja tecnología.

Por lo tanto, desde la perspectiva del diagnóstico temprano, la intervención es ampliamente factible y su adopción puede fortalecer la detección oportuna de EHI, mejorar la referencia adecuada y reducir retrasos en el inicio de terapias como la hipotermia.

A continuación, se presenta el resumen de cada una de las escalas evaluadas (Tabla 4-2)

Tabla 4-2 Escalas para el diagnóstico y clasificación de la encefalopatía hipóxico-isquémica

| | |
|---|---|
| **Nombre de la escala** | Escala de clasificación de Sarnat para la encefalopatía neonatal[1]<br>(Sarnat grading scale of neonatal Encephalopathy) |
| **Descripción de la escala** | Escala clínica que clasifica la encefalopatía neonatal en tres estadios de severidad (I a III), la versión actualizada del 2020 propone la clasificación a partir de hallazgos neurológicos y autonómicos observables en el examen físico. Evalúa once dimensiones clínicas: nivel de conciencia, movimiento espontáneo, sistema autonómico (tamaño pupilar, frecuencia cardíaca y motilidad gastrointestinal), reflejos primitivos (succión, Moro y cuello tónico), respuesta olfativa, reflejo miotendinoso, y control neuromuscular (tono muscular, postura y tono central).<br><br>No se asignan puntajes numéricos ni puntos de corte; el diagnóstico y la estratificación se basan en criterios clínicos. La presencia de al menos tres criterios en un mismo nivel puede ser suficiente para clasificar la encefalopatía. |
| **Resultados de validez, confiabilidad, rendimiento diagnóstico** | El estudio original de 1976 aporta evidencia inicial de utilidad clínica y pronóstica, aunque de tipo observacional y con limitaciones propias de una muestra pequeña (n = 21).<br><br>La propuesta de actualización del 2020 se trata de una propuesta conceptual, sustentada en experiencia clínica acumulada, revisión de literatura previa y |

| | |
|---|---|
| | justificación anatómico-fisiológica. Los autores reconocen explícitamente que esta propuesta de modificación requiere estudios prospectivos multicéntricos que evalúen su confiabilidad y utilidad diagnóstica.<br><br>Pavageau et al. (2020), evaluaron la confiabilidad inter observador de la versión modificada. Entre los 86 casos evaluados por el evaluador experto y un neonatólogo asistente, se obtuvo una concordancia excelente para la mayoría de los ítems (kappa > 0,72), con excepción del reflejo de Moro (k = 0,51) y el tono muscular (k = 0,46), que mostraron concordancia moderada. Cuando se realizó la evaluación por 2 evaluadores expertos la confiabilidad fue aún mayor, con kappa ≥ 0,78 para todos los ítems excepto Moro (k = 0,49). |
| **Disponibilidad para su uso en Colombia** | Escala de uso libre |
| **Referencias** | Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol. octubre de 1976;33(10):696-705<br><br>Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Fajardo C, Leijser LM, Wusthoff C, Mohammad K. Sarnat Grading Scale for Neonatal Encephalopathy after 45 Years: An Update Proposal. Pediatr Neurol. 2020 Dec;113:75-79.<br><br>Pavageau L, Sánchez PJ, Steven Brown L, Chalak LF. Inter-rater reliability of the modified Sarnat examination in preterm infants at 32–36 weeks' gestation. Pediatr Res. Marzo de 2020;87(4):697-702 |

| | |
|---|---|
| **Nombre de la escala** | Hypoxic Ischemic Encephalopathy score (HIE score) |
| **Descripción de la escala** | Escala clínica numérica que evalúa la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) mediante la observación diaria de nueve signos neurológicos y autonómicos: tono muscular, nivel de conciencia, presencia de convulsiones clínicas, postura, reflejo de Moro, reflejo de prensión palmar, reflejo de succión, patrón respiratorio y tensión de la fontanela anterior. Cada ítem se puntúa de 0 a 3, y el puntaje total diario varía entre 0 y 22. La escala permite clasificar la severidad del compromiso neurológico y hacer seguimiento de su evolución clínica. |
| **Resultados de validez, confiabilidad, rendimiento diagnóstico** | En un estudio prospectivo con seguimiento hasta el primer año de vida, se evidenció que una puntuación máxima ≥ 15 se asoció con un valor predictivo positivo (VPP) del 92%, sensibilidad del 7 % y especificidad del 96 % para desenlace neurológico anormal. Por su parte, un puntaje anormal persistente |

| | |
|---|---|
| | al día 7 mostró una sensibilidad y valor predictivo negativo del 100 %, aunque con menor especificidad (57 %).<br>La combinación de ambas condiciones (puntaje máximo ≥ 15 y score anormal al día 7) incrementó la especificidad al 93 %, manteniendo una sensibilidad del 100 % y un VPP también del 92 %. |
| **Disponibilidad para su uso en Colombia** | Escala de uso libre. |
| **Referencias** | Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteno CD, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. Acta Pediatr. Julio de 1997;86(7):757-61 |

| | |
|---|---|
| **Nombre de la escala** | SIBEN Neurological Score (Puntuación neurológica SIBEN) |
| **Descripción de la escala** | Desarrollada por la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN) para su uso desde el nacimiento y sin necesidad de estudios complementarios. Este sistema valora diez signos clínicos de acuerdo con tres niveles de severidad (leve, moderado y severo): nivel de conciencia, actividad espontánea, postura, tono muscular, succión, reflejo de Moro, pupilas, frecuencia cardíaca, respiración y presencia de convulsiones.<br><br>Se establece el grado de EHI cuando al menos tres ítems se clasifican en el mismo nivel de severidad; si hay signos en distintos niveles, predomina el nivel que concentre mayor número de hallazgos. |
| **Resultados de validez, confiabilidad, rendimiento diagnóstico** | No cuenta con datos formales de validez, confiabilidad o rendimiento diagnóstico.<br><br>Una evaluación clínica en 26 recién nacidos mayores de 35 semanas con sospecha de EHI mostró que el uso temprano de esta escala permitió identificar signos neurológicos relevantes desde la sala de partos, facilitando el inicio oportuno de la hipotermia terapéutica. El 27 % falleció y el 68 % de quienes sobrevivieron presentaron alteraciones en la resonancia magnética compatibles con daño hipóxico-isquémico. Todos los evaluadores reportaron facilidad de uso y coincidieron en que la herramienta permitió un seguimiento clínico secuencial que favoreció el diagnóstico y manejo precoz, especialmente en contextos sin acceso inmediato a imágenes o marcadores bioquímicos. |
| **Disponibilidad para su uso en Colombia** | Escala de uso libre. |

| | |
|---|---|
| **Referencias** | Perez JMR, Golombek SG, Sola A. Clinical hypoxic-ischemic encephalopathy score of the Iberoamerican Society of Neonatology (Siben): A new proposal for diagnosis and management. Rev Assoc Med Bras (1992). 1 de enero de 2017;63(1):64-9. |

| | |
|---|---|
| **Nombre de la escala** | Neonatal Encephalopathy–Rating Scale (NE-RS)[4] |
| **Descripción de la escala** | Evalúa nueve dominios: siete signos clínicos (estado de alerta, actividad motora espontánea, respuesta motora a estímulos, postura, reflejos miotáticos, patrón respiratorio y convulsiones clínicas) y dos variables electroencefalográficas extraídas del aEEG (patrón de fondo y presencia de crisis eléctricas). Cada ítem se califica mediante una escala ordinal asimétrica de severidad, de 0 a 8 puntos (excepto reflejos, que va de 0 a 6), con una puntuación total máxima de 70. |
| **Resultados de validez, confiabilidad, rendimiento diagnóstico** | La consistencia interna fue alta (alfa de Cronbach: 0,93; IC 95 %: 0,86–0,94), y la confiabilidad inter observador fue excelente (CCI: 0,99; IC 95 %: 0,99–0,99). La escala mostró una alta capacidad discriminativa para diferenciar los grados de encefalopatía establecidos por la escala de Sarnat, con puntos de corte óptimos de 8 (para diferenciar EHI leve de moderada, AUC: 0,99) y 30 (para diferenciar EHI moderada de grave, AUC: 0,93). Además, se observó una correlación significativa con la severidad de las lesiones en resonancia magnética (rho = 0,65; p < 0,001) y con desenlaces neurológicos a los 2 años. La NE-RS también fue sensible para identificar resultados adversos tempranos, incluso cuando se excluyó el aEEG de la puntuación total, manteniendo un AUC de 0,99. |
| **Disponibilidad para su uso en Colombia** | Escala de uso libre. |
| **Referencias** | García-Alix A, Arnaez J, Arca G, Agut T, Alarcon A, Martín-Ancel A, et al. Development, Reliability, and Testing of a New Rating Scale for Neonatal Encephalopathy. J Pediatr. Agosto de 2021;235:83-91.e7 |

### 4.2.6 Referencias

1. NINDS. Hypoxic Ischemic Encephalopathy. National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. s.f. [citado 15 de julio de 2025]. Disponible en: https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/hypoxic-ischemic-encephalopathy

2. Allen KA, Brandon DH. Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments. Newborn Infant Nurs Rev. 1 de septiembre de 2011;11(3):125-33.

3. Lee IC, Wong SH, Wang XA, Yu CS. Identifying Early Diagnostic Biomarkers Associated with Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Diagnostics (Basel). 18 de mayo de 2021;11(5).

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

5. Mrelashvili A, Russ JB, Ferriero DM, Wusthoff CJ. The Sarnat score for neonatal encephalopathy: looking back and moving forward. Pediatr Res. diciembre de 2020;88(6):824-5.

6. Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Fajardo C, Leijser LM, Wusthoff C, Mohammad K. Sarnat Grading Scale for Neonatal Encephalopathy after 45 Years: An Update Proposal. Pediatr Neurol. diciembre de 2020; 113:75-9.

7. Pavageau L, Sánchez PJ, Steven Brown L, Chalak LF. Inter-rater reliability of the modified Sarnat examination in preterm infants at 32–36 weeks' gestation. Pediatr Res. marzo de 2020;87(4):697-702.

8. Mietzsch U, Kolnik SE, Wood TR, Natarajan N, Gonzalez FF, Glass H, et al. Evolution of the Sarnat exam and association with 2-year outcomes in infants with moderate or severe hypoxic-ischaemic encephalopathy: a secondary analysis of the HEAL Trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 18 de abril de 2024;109(3):308-16.

9. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteno CD, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. Acta Paediatr. julio de 1997;86(7):757-61.

10. Aoki Y, Kono T, Enokizono M, Okazaki K. Short-term outcomes in infants with mild neonatal encephalopathy: a retrospective, observational study. BMC pediatrics. 2021;21(1):224.

11. Chen ZL, Liu J. Interpretation of the Experts' Consensus on the criteria for the diagnosis and grading of neonatal asphyxia in China. Transl Pediatr. abril de 2013;2(2):59-63.

12. Korst LM, Phelan JP, Wang YM, Martin GI, Ahn MO. Acute fetal asphyxia and permanent brain injury: a retrospective analysis of current indicators. J Matern Fetal Med. 1999;8(3):101-6.

13. Perez JMR, Golombek SG, Sola A. Clinical hypoxic-ischemic encephalopathy score of the Iberoamerican Society of Neonatology (Siben): A new proposal for diagnosis and management. Rev Assoc Med Bras (1992). 1 de enero de 2017;63(1):64-9.

14. Garcia-Alix A, Arnaez J, Arca G, Agut T, Alarcon A, Martín-Ancel A, et al. Development, Reliability, and Testing of a New Rating Scale for Neonatal Encephalopathy. J Pediatr. agosto de 2021;235:83-91.e7.

15. Centro Nacional de Investigación en Evidencia. Guía de práctica clínica del recién nacido con asfixia perinatal. Colombia [Internet]. 2013 [citado 20 de junio de 2025]; Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Prof_Sal_Asfix.pdf

16. Biselele T, Naulaers G, Bunga Muntu P, Nkidiaka E, Kapepela M, Mavinga L, et al. A Descriptive Study of Perinatal Asphyxia at the University Hospital of Kinshasa (Democratic Republic Of Congo). Journal of Tropical Pediatrics. 1 de agosto de 2013;59(4):274-9.

17. Chalak LF, Adams-Huet B, Sant'Anna G. A Total Sarnat Score in Mild Hypoxic-ischemic Encephalopathy Can Detect Infants at Higher Risk of Disability. The Journal of Pediatrics. noviembre de 2019;214:217-221.e1.

18. El-Gamasy M, Alarabawy R. Relation of serum creatinine to Sarnat scoring and brain computerized tomography of neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. A single-center experience. J Pediatr Neurosci. 2018;13(4):437.

19. Horn AR, Swingler GH, Myer L, Linley LL, Chandrasekaran M, Robertson NJ. Early clinical predictors of a severely abnormal amplitude-integrated electroencephalogram at 48 hours in cooled neonates. Acta Paediatrica [Internet]. agosto de 2013 [citado 3 de septiembre de 2025];102(8). Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.12306

20. Walsh BH, Munster C, El-Shibiny H, Yang E, Inder TE, El-Dib M. Comparison of numerical and standard sarnat grading using the NICHD and SIBEN methods. J Perinatol. marzo de 2022;42(3):328-34.

21. Garcia-Alix A, Arnaez J, Arca G, Agut T, Alarcon A, Martín-Ancel A, et al. Development, Reliability, and Testing of a New Rating Scale for Neonatal Encephalopathy. The Journal of Pediatrics. agosto de 2021;235:83-91.e7.

# 5. Dimensión 2: Enfoque inicial del recién nacido con Asfixia Perinatal

## 5.1 Pregunta clínica 3

¿Cuál es el mejor algoritmo para la detección oportuna de complicaciones intrahospitalarias agudas en recién nacidos con asfixia perinatal (cardiovasculares, neurológicas, renales, hepáticas, hematológicas y metabólicas)?

### 5.1.1 Antecedentes

El estándar de vigilancia para el recién nacido con asfixia perinatal (AP) son las primeras 24 horas de vida para la detección oportuna de complicaciones sistémicas propuesto en la guía de práctica clínica del 2013 (1), que estableció la monitorización del recién nacido a partir de la observación clínica y el seguimiento a signos vitales, así como manifestaciones clínicas sistémicas o neurológicas de trastorno de adaptación; sin embargo, considera que la toma de paraclínicos solo debería realizarse si se presentan manifestaciones clínicas, lo que se encuentra en un enfoque reactivo. Desde entonces, los hallazgos de investigación han consolidado una comprensión más profunda de la AP como un proceso fisiopatológico dinámico y multisistémico, donde el daño celular y la disfunción orgánica preceden significativamente a la manifestación clínica. La evidencia actual exige una transición de este modelo a un enfoque proactivo de monitorización multimodal.

La disfunción cardiovascular es una consecuencia de alto impacto. El estudio de Taiwo y col. (2022) (2) mostró que la presión arterial en neonatos asfixiados presenta una inestabilidad significativa, alcanzando su punto más bajo a las 6 horas de vida y resultando en presiones arteriales medias significativamente inferiores a las de los controles sanos a las 24 horas ($p < 0,05$). Más allá de la presión, Shakir y col. (2022) (3) reportaron una incidencia de disfunción cardiovascular del 60 %, la cual se manifestó predominantemente como hipotensión (50 %), lesión miocárdica con elevación de creatina quinasa MB (CK-MB) (70,7 %) y fracción de eyección reducida (20,8 %). Esta disfunción se asoció con la mortalidad ($p < 0,05$), validando la necesidad de una monitorización ecocardiográfica temprana.

En el ámbito neurológico, la evaluación clínica subjetiva ha sido superada por la estratificación del riesgo mediante biomarcadores objetivos con un poder pronóstico validado. Petrova y col. (2023) (4) encontraron que los niveles séricos de copeptina a las 24 horas predicen un desenlace neurológico adverso a los 24 meses, con área bajo la curva (AUC) de 0,82 (IC 95 %: 0,69 a 0,95), complementado por la proteína S100B a las 48 horas (AUC: 0,77). Paralelamente, la electroencefalografía cuantitativa (qEEG) ofrece una ventana directa a la función cortical. El trabajo de Tuiskula y col. (2025) (5) identificó que métricas como una menor variabilidad del voltaje y una menor frecuencia de borde espectral funcionan como predictores independientes del neurodesarrollo a los dos años, permitiendo una estratificación pronóstica precisa.

La afectación sistémica, particularmente la renal, también se beneficia de este enfoque proactivo, considerando que la revisión de Iribiarren y col. (2022) (6) encontró que el 58 % de los pacientes con asfixia sufrieron fallo de tres o más órganos. Dincer y col. (2024) (7) reportaron una incidencia de lesión renal aguda del 36,3 % en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), siendo el

Estadio 1 (según la clasificación KDIGO) el más frecuente (63,6 % de los casos). En un análisis de regresión identificaron la necesidad de soporte inotrópico como el predictor más fuerte, aumentando el riesgo de lesión renal aguda (LRA) con un OR de 11,2 ($p < 0,05$). La detección de esta disfunción ya no depende de marcadores tardíos como la creatinina. Agudelo-Pérez y col. (2025) (8) validaron el uso de NIRS para monitorizar la oxigenación renal (rSrO2), encontrando que las alteraciones en las oscilaciones de la $rSrO_2$ predicen el desarrollo de LRA con una excelente precisión diagnóstica (AUC: 0,88; $p < 0,05$). Este monitoreo fisiológico en tiempo real muestra que la asfixia neonatal induce fibrosis intersticial y una vulnerabilidad renal permanente en la vida adulta, lo que subraya la importancia de una vigilancia intensiva (9).

Por su parte, Murray y col. (2025) (10) validaron dos algoritmos predictivos, *random forest* (RF) y regresión logística (RL), desarrollados para identificar de forma temprana a neonatos con AP que tenían riesgo de EHI, utilizando cinco variables clínicas disponibles en la primera hora de vida (Apgar al 1 minuto y a los 5 minutos, pH, lactato y déficit de base). El estudio incluyó una cohorte multicéntrica de 1 081 recién nacidos, de los cuales 76 (7 %) fueron diagnosticados con EHI. Ambos modelos mostraron una excelente capacidad discriminativa (AUC: 0,93 para RF y RL), con sensibilidades de 86,8 % y 84,2 %, respectivamente, y especificidades cercanas al 87 %. El modelo RF fue más sensible para detectar casos moderados y severos, mientras que el modelo RL tuvo una menor tasa de falsos positivos. Estas herramientas, al basarse en variables clínicas de rutina, ofrecen una alternativa automatizada útil para apoyar la estratificación temprana del riesgo, especialmente en entornos sin acceso inmediato a especialistas o neuroimagen, facilitando así el inicio oportuno de intervenciones neuroprotectoras.

En síntesis, el cuerpo de evidencia actual amplia el marco de conocimiento sobre las complicaciones sistémicas en la AP durante las primeras 24 horas de vida y las mejores estrategias para su detección oportuna, de modo que se puedan hacer intervenciones oportunas que permitan reducir desenlaces adversos en el neonato. La alta incidencia de disfunción multiorgánica, la disponibilidad de biomarcadores séricos y electrofisiológicos y la capacidad de monitorizar la perfusión de órganos en tiempo real, hacen que el enfoque de vigilancia expectante sea insuficiente y potencialmente perjudicial. De esta forma se considera oportuno la actualización de las recomendaciones a esta pregunta, para incorporar estos avances y establecer un nuevo estándar de cuidado basado en la estratificación de riesgo objetiva y el manejo proactivo, con el fin de mitigar la carga de morbilidad y mortalidad asociada a la AP.

### 5.1.2 Recomendaciones pregunta 3

**Recomendación 6**

Se recomienda realizar los siguientes estudios paraclínicos e imagenológicos por sistema en el periodo agudo, ante sospecha clínica, para evaluar complicaciones cardiovasculares, neurológicas, renales, hepáticas, hematológicas o metabólicas en niños con diagnóstico de asfixia perinatal:

- Compromiso cardiovascular: Biomarcadores cardiovasculares (CK-MB, CK-T, Troponina T, Troponina I), electrocardiograma, NT-ProBNP y Ecocardiograma según necesidad.
- Compromiso neurológico: escalas (Sarnat/ Thompson/ NICHD/ SIBEN/ NE-RS), e imágenes Eco (con o sin Doppler), monitorización (EEG, EEG con video o aEEG) y resonancia magnética de cerebro (RM de cerebro).

- Compromiso renal: Creatinina sérica (SCr), Nitrógeno ureico (BUN), Sodio, potasio, calcio, magnesio, fósforo séricos, pH, diuresis horaria. En casos disponibles: NGAL urinario, Cys-C, (β)2-microglobulina, α 1-microglobulina
- Compromiso hepático: fosfatasa alcalina, ALT, AST, LDH, bilirrubina, proteínas totales, albúmina sérica, PT e INR.
- Compromiso hematológico: Hemograma completo, tiempo de protrombina/INR, tiempo de tromboplastina parcial, fibrinógeno y frotis/reticulocitos
- Compromiso metabólico: Lactato capilar, Controles seriados de electrolitos: Na, Ca, K, Controles seriados de Glicemia.

(ver algoritmos por sistema)

**Certeza en la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯
**Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor

**Consideraciones adicionales:**

1. Capacitar a médicos y enfermeras en:

    - Uso e interpretación de escalas clínicas
    - Lectura básica de ECG, aEEG y signos ecográficos iniciales.
    - Reconocimiento temprano de disfunción multiorgánica.

2. Fomentar la interdisciplinariedad (neonatología, cardiología, nefrología, neurología pediátrica).
3. Para la lectura del ecocardiograma (algoritmo cardiovascular) debe estar a cargo de cardiología pediátrica o de pediatras o neonatólogos

con entrenamiento certificado de acuerdo con las normas de habilitación vigente.

**Justificación**

El panel consideró que el problema es de alta prioridad, dado que la Guía de Práctica Clínica de 2013 no formuló recomendaciones orientadas al diagnóstico oportuno de complicaciones agudas en asfixia neonatal con o sin EHI, limitándose a recomendar observación clínica por 24 horas. Sin embargo, la evidencia reciente muestra que la AP es un proceso dinámico y multisistémico, con afectación cardiovascular (55 %), neurológica, renal (44 %) y hepático (57 %) de alta incidencia (11,12).

Se ha documentado una disfunción cardíaca en hasta el 60 % de los casos, marcada inestabilidad hemodinámica y alta mortalidad (13). Además, las tecnologías de neuromonitorización y evaluación multimodal permiten una detección precoz y más precisa del daño orgánico. Así como la detección y tratamiento de secuelas neurológicas (30 a 35 %) (14).

Dado el potencial de intervención temprana y la posibilidad de reducir complicaciones y muertes neonatales, la detección oportuna de complicaciones agudas en la AP constituye un problema prioritario de salud pública y clínica, que justifica la formulación de algoritmos para detección temprana de complicaciones aguda en el recién nacido con AP.

En conjunto, la evidencia disponible sugiere que ninguna prueba aislada (clínica, bioquímica, de imagen o neurofisiológica) presenta exactitud suficiente por sí sola para detectar de manera confiable las complicaciones

agudas intrahospitalarias en recién nacidos con AP, con o sin EHI. La precisión diagnóstica es variable y limitada, afectada por la heterogeneidad en los momentos de medición (horas), puntos de corte no estandarizados, tamaños muestrales pequeños, sesgo de selección, y estándares de referencia distintos entre estudios.

En cuanto al balance de efectos, los beneficios de contar con algoritmos pueden mejorar la oportunidad diagnóstica de complicaciones cardiovasculares, neurológicas, hematológicas, renales, hepáticas y metabólicas; los efectos esperados incluyen detección precoz, inicio temprano de intervenciones específicas y potencial reducción de daño orgánico. Sin embargo, se pueden presentar efectos no deseables incluyendo falsos positivos o negativos, exposición innecesaria a procedimientos invasivos, eventos adversos asociados al monitoreo continuo o tratamientos innecesarios. Aunque los efectos no deseados incluyen riesgos de sobreintervención, carga logística y costos adicionales, su magnitud es baja en comparación con los beneficios potenciales (detección precoz, reducción de complicaciones y mortalidad). Por tanto, el balance riesgo/beneficio global tiende a favorecer la implementación de un algoritmo estructurado, siempre que se acompañe de capacitación, protocolos claros y evaluación continua de desempeño.

Desde la perspectiva de valores y preferencias, los padres valoran las estrategias que facilitan la detección oportuna de complicaciones que podrían agravar el pronóstico neonatal. La estandarización del abordaje diagnóstico mediante algoritmos ajustables a cada caso puede fortalecer la confianza en el equipo de salud y reducir la incertidumbre ante discrepancias profesionales.

Contar con un algoritmo requiere recursos importantes como son los costos de exámenes neurológicos con el uso de la resonancia magnética y electroencefalograma convencional o computarizado. Sin embargo, aunque se requiere equipamiento y personal capacitado, la identificación temprana de riesgo neurológico optimiza la rehabilitación y seguimiento, reduciendo a futuro costos por discapacidad. Las demás pruebas, en su mayoría, son de laboratorio clínico y corresponden a pruebas de rutina. El panel aclaró que, en cuanto a costos, este no es manual tarifario, el único efecto es orientador de la discusión en términos de recursos requeridos.

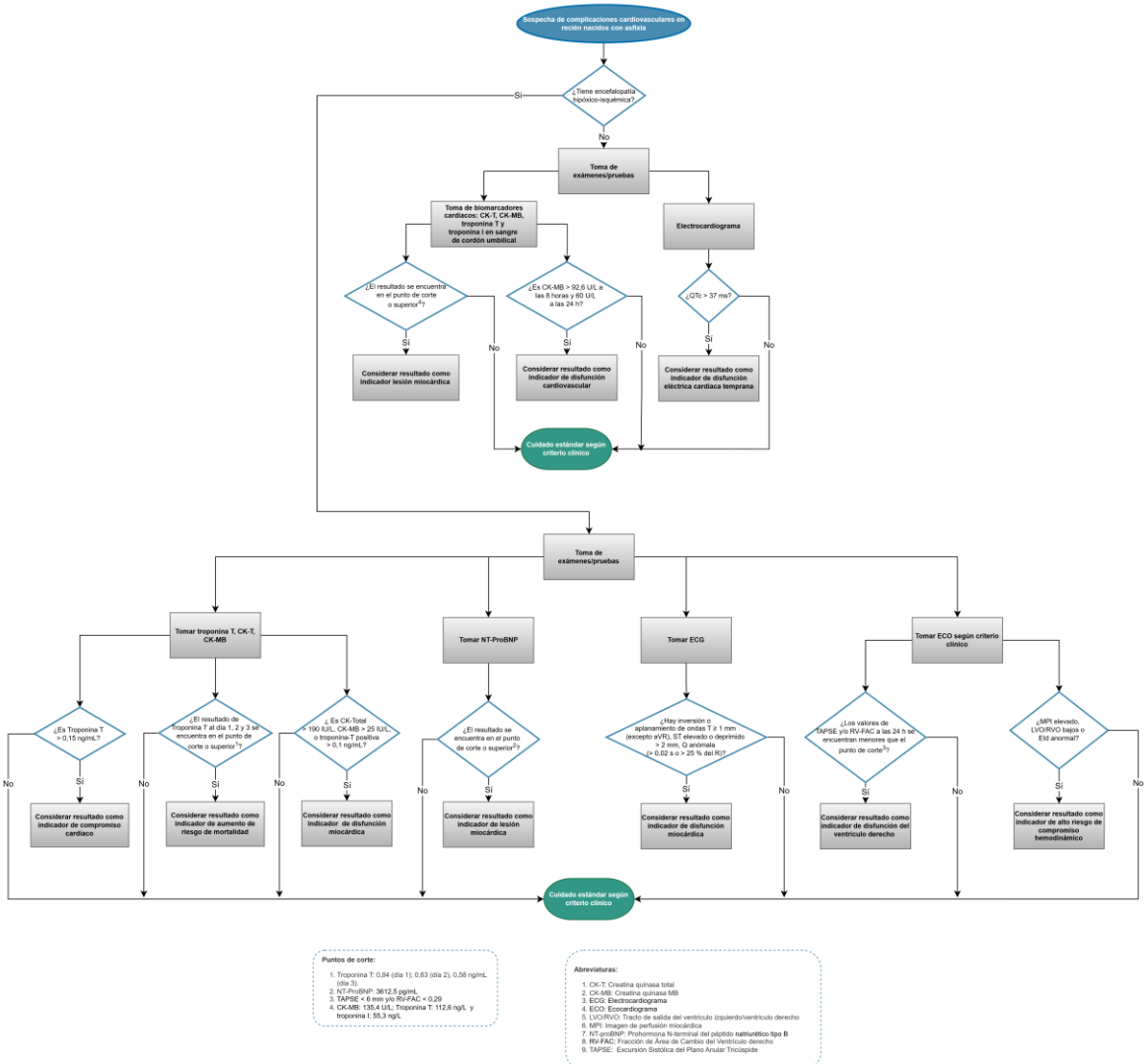
La aceptabilidad es alta entre profesionales si mejora la detección y el pronóstico y depende de la integración en protocolos clínicos claros, adicionalmente, los equipos clínicos tienden a valorar positivamente estrategias como algoritmos que integran parámetros fisiológicos, bioquímicos y neurológicos, en cuanto estén basados en evidencia y sean flexibles para adaptarse al contexto clínico. Siendo factible en instituciones que cuenten con servicios especializados de mediana y alta complejidad, requiriendo entrenamiento, protocolos y soporte técnico. Los exámenes e imágenes están disponibles en el país, y tienen códigos CUPS disponibles para su solicitud a excepción del electroencefalograma ampliado (aEEG) que requiere de un código CUPS para su adecuada implementación.

En síntesis, el panel concluyó que, aunque la certeza global de la evidencia que respalda el uso del algoritmo diagnóstico es muy baja, su balance riesgo-beneficio favorece su implementación en entornos con capacidad técnica y protocolos estandarizados, por lo que se emite una recomendación fuerte a favor del uso de pruebas combinadas y el uso de algoritmos.

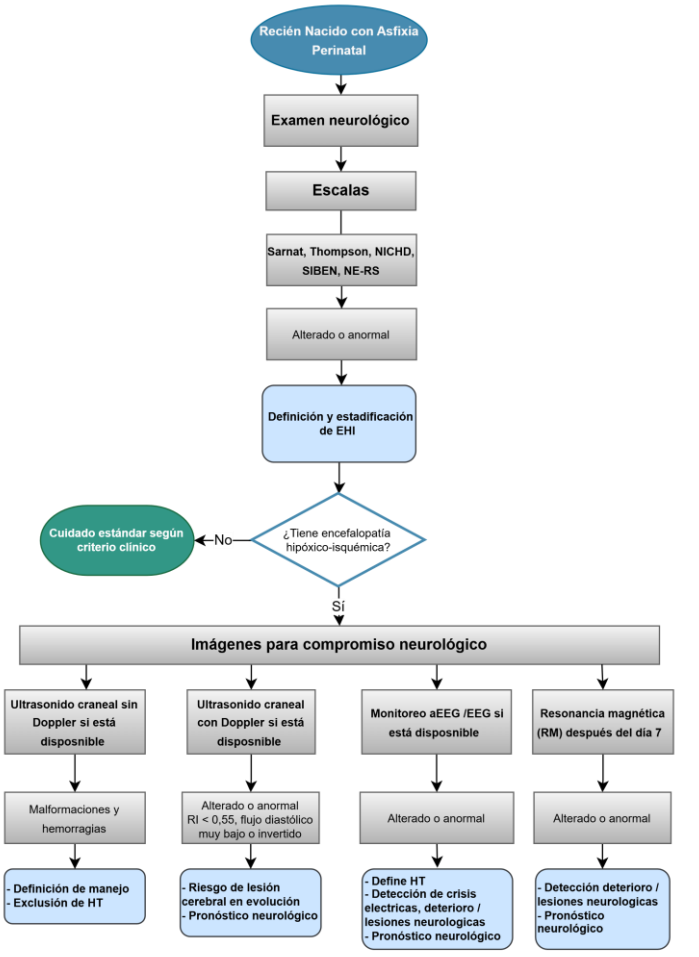
| Dominio EtD | Juicio |
|---|---|
| Problema prioritario | Sí |
| Exactitud de la prueba | Exacta |
| Efectos deseables | Moderados |
| Efectos no deseados | Triviales |
| Certeza de la evidencia | Muy baja |
| Valores y preferencias | No importante incertidumbre o variabilidad |
| Balance riesgo/beneficio | Probablemente favorece la intervención |
| Recursos requeridos | Costos moderados |
| Certeza en la evidencia de los recursos requeridos | Muy baja |
| Costo-efectividad | No se incluyeron estudios |
| Equidad | Varía |
| Aceptabilidad | Probablemente sí |
| Factibilidad | Probablemente sí |

**Algoritmos para la identificación de complicaciones**

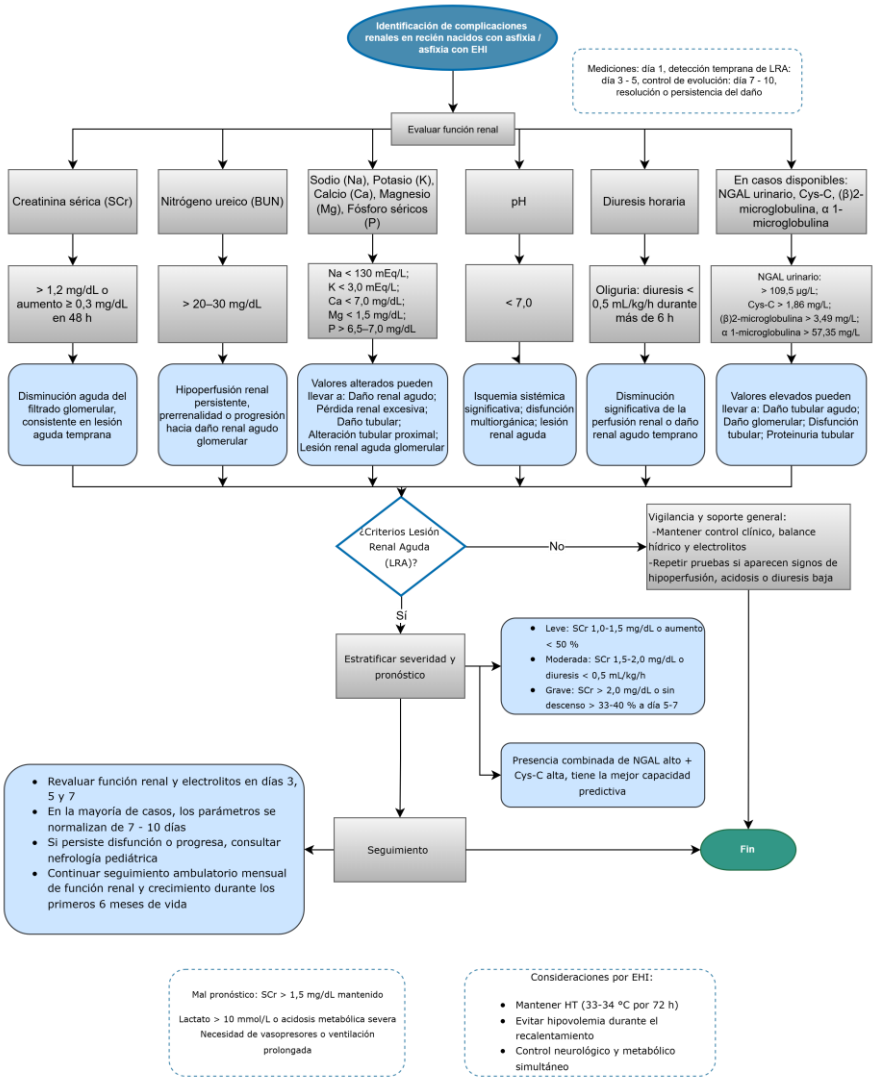
## Algoritmo 5-1 Identificación de complicaciones cardiovasculares



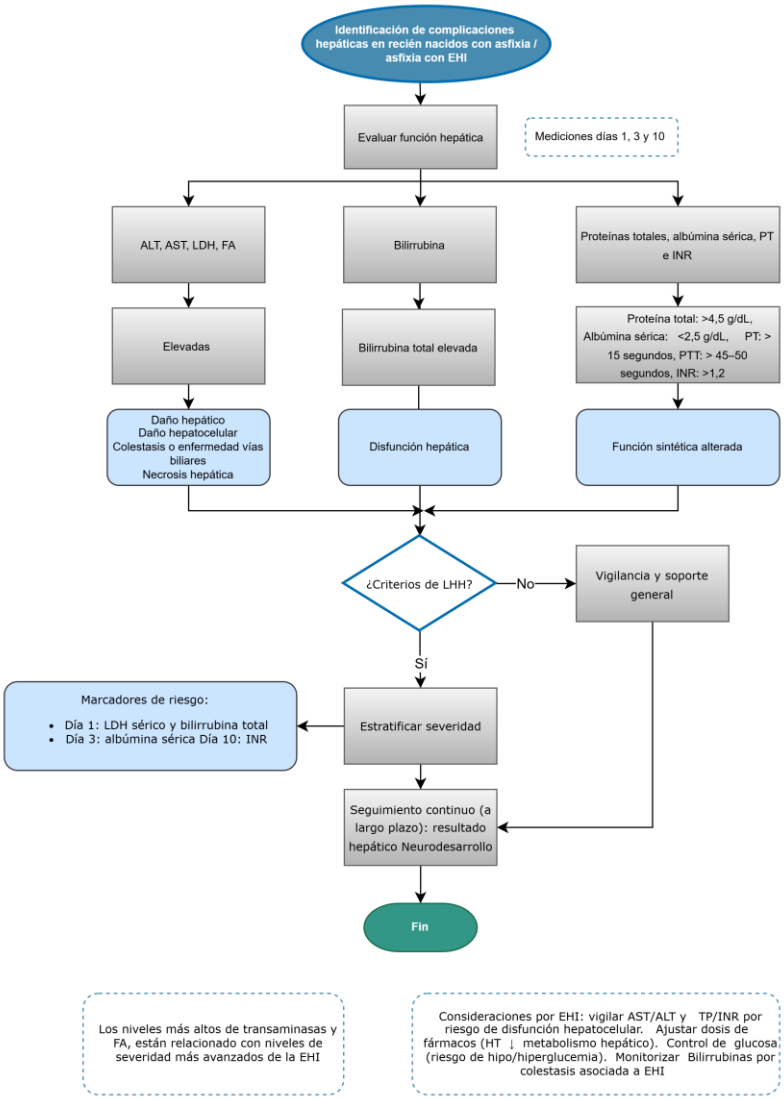
## Algoritmo 5-2 Identificación de complicaciones neurológicas



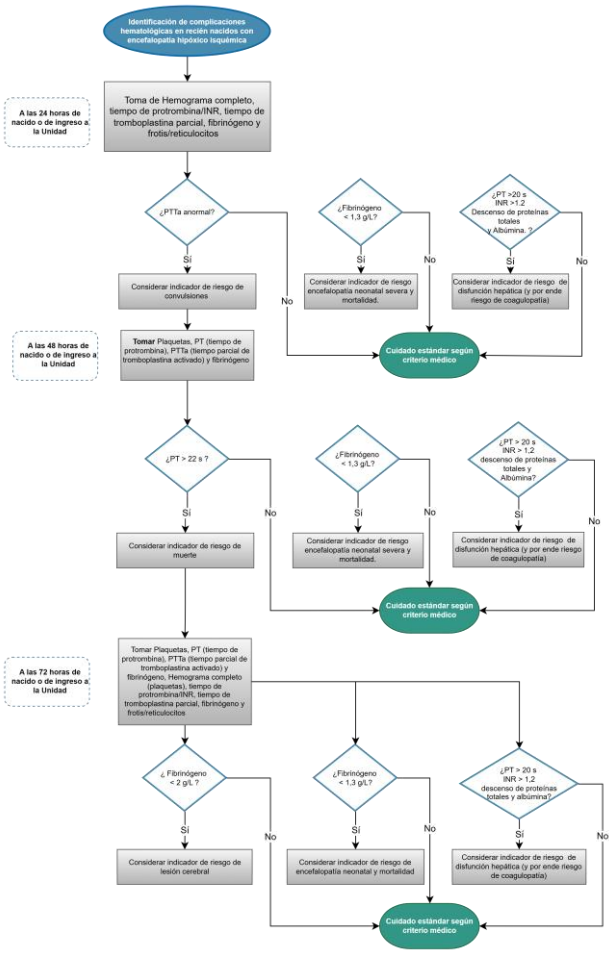
## Algoritmo 5-3 Identificación de complicaciones renales



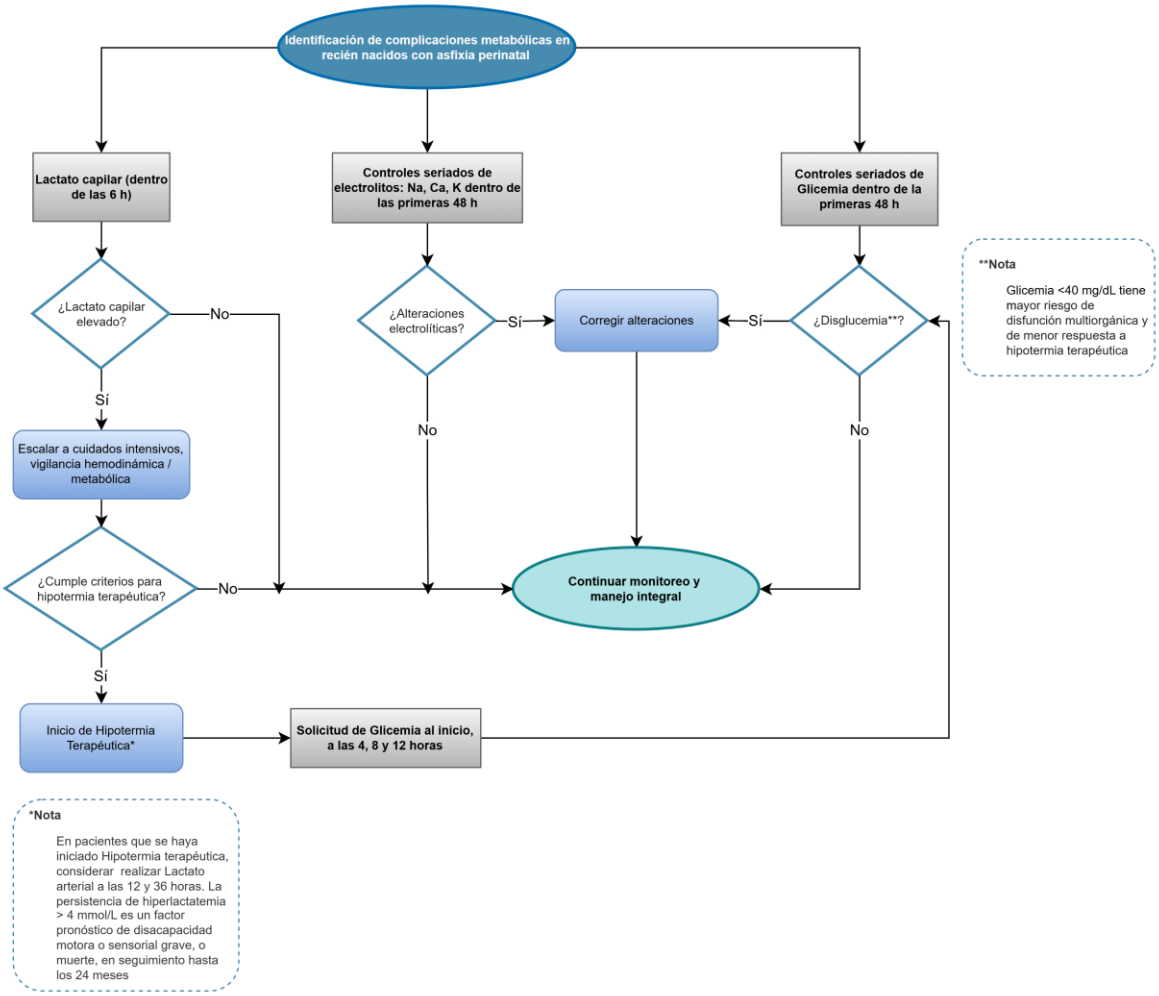
## Algoritmo 5-4 Identificación de complicaciones hepáticas



## Algoritmo 5-5 Identificación de complicaciones hematológicas



## Algoritmo 5-6 Identificación en casos de sospecha de complicaciones metabólicas



### 5.1.3 Identificación de la evidencia

#### 5.1.3.1 Síntesis de la evidencia

A continuación, se presenta la información identificada términos de los desenlaces priorizados para esta pregunta: diagnóstico de complicaciones, hipertensión pulmonar, detección de falla multisistémica, eventos adversos, mortalidad, días de estancia hospitalaria y pronóstico general. Dado que, el desenlace de diagnóstico es en el que se identificó más volumen de evidencia, este se presenta detallado por cada sistema. El detalle de la búsqueda de las Revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) y de estudios primarios llevadas a cabo con sus resultados se encuentra en el Anexo 6.

#### 5.1.3.2 Diagnóstico de complicaciones agudas cardiovasculares

Se identificaron 14 estudios que reportaron resultados relacionados con las complicaciones cardiovasculares: 4 estudios desarrollados con población con asfixia perinatal (3,15–17) y 11 en población con EHI secundaria a asfixia perinatal (18–26).

#### 5.1.3.2.1 Asfixia Perinatal

*Biomarcadores bioquímicos para la detección de lesión miocárdica*

Yang y col. (2023) (15), realizaron un estudio en China de cohorte retrospectiva el cuál incluyó 50 casos de neonatos con AP y 40 recién nacidos sin AP. Este estudio comparó las manifestaciones clínicas, el resultado del electrocardiograma (ECG) y la ecocardiografía, y los niveles de enzimas y troponinas miocárdicas en sangre de cordón umbilical tras AP entre los dos grupos. Reportaron que todos los casos del grupo de AP presentaron diferentes grados de manifestaciones clínicas de lesión miocárdica como respiración irregular (34 %), pobre circulación (74 %) y anormalidades del sistema nervioso (74 %), así como anomalías en el ECG como 72,9 % ±2,4 en la fracción de eyección, 39,2% ± 3,2 en fracción de acortamiento, 6,5 cm/s ± 0,5 en velocidad máxima de llenado temprano, 5,8 cm/s ± 0,4 en velocidad máxima de llenado tardío y b,1 ± 0,1 en E/A y en la ecocardiografía como bradicardia o taquicardia (60 %), arritmia sinusal (52 %), latido auricular prematuro (40 %), onda T baja o invertida y disminución del segmento ST (18 %). En comparación con el grupo control, los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), lactato deshidrogenasa (LDH), CK, isoenzima MB de la CK-MB, troponina T cardíaca y troponina I cardíaca en la sangre del cordón umbilical en el grupo de asfixia estaban todos elevados (todos $p < 0,05$). Los niveles de los seis biomarcadores fueron significativamente más altos en los recién nacidos asfixiados con lesión miocárdica que en los recién nacidos asfixiados sin lesión miocárdica (todos $p < 0,05$). La certeza de la evidencia fue baja debido a que no se menciona que realizaron emparejamiento y no hay control de confusión.

*Biomarcadores bioquímicos para la detección de disfunción eléctrica cardiaca temprana*

Zhao y cols. (2018) (16) desarrollaron un estudio de corte transversal en China, que incluyó 124 RN con asfixia neonatal (84 varones, 40 mujeres; edad gestacional media 39,4 ± 5,2 semanas, asfixia leve (n = 72) y asfixia severa (n = 52) y 60 controles sanos a término. Este estudio evaluó la correlación entre la dispersión del QT corregido (QTcd) y los niveles séricos de sodio ($Na^+$) y potasio ($K^+$), y su valor para el diagnóstico temprano de asfixia neonatal y sus complicaciones cardíacas y electrolíticas (disfunción eléctrica cardiaca, lesión miocárdica aguda y trastorno metabólico/electrolítico asociado a mayor severidad y riesgo cardiaco). Reportaron que los recién nacidos con asfixia mostraron un aumento progresivo de troponina T y de la dispersión del QT corregido (QTcd), junto con una disminución significativa del $Na^+$ y del $K^+$ séricos conforme aumentaba la severidad. Se observó una correlación negativa entre $Na^+$ y QTcd (r: −0,56) y entre $K^+$ y QTcd (r: −0,36), indicando que el desequilibrio electrolítico se asocia con alteraciones eléctricas cardíacas tempranas. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no son claros los criterios para medir la exposición en los casos y controles, hay alta incertidumbre y no se mencionan medidas para la identificación y manejo de factores de confusión.

*Imagen de ultrasonido para la detección de disfunción ventricular*

Shakir y col. (2022) (3) desarrolló un estudio de una cohorte de expuestos en Pakistán, el cual incluyó 171 recién nacidos a término con asfixia. Este estudio evaluó la carga de disfunción cardiovascular y sus consecuencias entre recién nacidos a término que sufrieron asfixia al nacer a partir de una exploración física y clínica, al momento del ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Se realizó un seguimiento de todos los neonatos durante 14

días tras el nacimiento. Se describieron los patrones ecocardiográficos y la clasificación electrocardiográfica de los neonatos con anomalías cardiovasculares. Reportaron que se observó disfunción cardiovascular en 60 (35,1 %) neonatos, exhibida por el uso de inotrópicos, mientras que se observó ecocardiograma anormal en 52 (30,4 %), ECG anormal en 27 (15,8 %) y CK-MB elevada en 31 (18,1 %).

Un total de 29 (17,0 %) neonatos asfixiados murieron, de 60 neonatos asfixiados con disfunción cardiovascular, 23 (38,3 %) murieron y todos los restantes sobrevivieron y fueron dados de alta ($p < 0,0001$). La ecocardiografía se realizó mientras cada neonato era evaluado para la existencia de soplo cardíaco, disritmias, cianosis, dificultad respiratoria con hipotensión sistémica o signos de shock tres segundos), este estudio únicamente evaluó disfunción cardiovascular como complicación, los demás desenlaces priorizados en la pregunta no fueron evaluados. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a alto riesgo de sesgo, problemas con la forma de medición de la exposición y la identificación y manejo de los factores de confusión.

Shahidi y col. (2017) (17) desarrollaron un estudio observacional prospectivo comparativo en Irán, el cual incluyó 60 recién nacidos (29 con asfixia, 31 controles sanos). Este estudio evaluó la frecuencia y tipo de complicaciones cardiovasculares en neonatos a término con AP mediante ecocardiografía, y determinaron su asociación con la severidad de la asfixia y la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Este estudio incluyó una población de 38–41 semanas de nacimiento, el 62 % eran varones en el grupo asfixia y 42 % en el grupo control ($p = 0,13$). Reportaron que el ductus arterioso persistente se observó en el 62 % de los neonatos asfixiados frente al 3 % de los controles ($p < 0,001$), Los casos con ductus arterioso persistente moderado a severa mostraron una OR: 32,43 (IC 95 %: 3,80 a 282,03; $p < 0,001$) y se asociaron

significativamente con hipertensión pulmonar y disfunción diastólica (p < 0,001). La regurgitación tricuspídea estuvo presente en el 64,4 % de los asfixiados versus 35,6 % de los controles (p = 0,003), con una intensidad correlacionada con el gradiente de presión pulmonar (p = 0,003).

La regurgitación mitral se presentó en el 10 % de los asfixiados (tres casos, todos con asfixia moderada o severa; p = 0,06). La disfunción sistólica se observó en el 31 % de los asfixiados, sin casos en controles (p < 0,001), con OR: 0,39 (IC 95 %: 0,27 a 0,55) y una relación significativa con el grado de asfixia (p = 0,01 a 0,001). La disfunción diastólica afectó al 51,7 % de los asfixiados, ninguno en los controles (p < 0,001), el OR de no tener la disfunción sistólica fue de 0,31 (IC 95 %: 0,20 a 0,48) y mostró una fuerte asociación con regurgitación tricúspidea, hipertensión pulmonar y persistencia del conducto arterioso (p < 0,001 en todos). En la radiografía de tórax, los casos severos presentaron cardiomegalia o congestión pulmonar (p < 0,001). Estos resultados indican que la AP se asoció con disfunción sistólica y diastólica e hipertensión pulmonar, lo que exige una evaluación precisa, un reconocimiento precoz y un tratamiento adecuado. La certeza en la evidencia fue moderada debido a que se hizo una adecuada selección de pacientes, se especifica la prueba índice y de referencia, con un flujo de pacientes y tiempo adecuado.

#### 5.1.3.2.2 Asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica

*Biomarcadores bioquímicos para la detección de compromiso cardiaco*

Yellanthoor y col. (2022) (18) desarrollaron un estudio observacional prospectivo de una cohorte de expuestos en India que incluyó 57 neonatos con AP, con una edad gestacional de ≥ 34 semanas. Este estudio evaluó los niveles

de troponina T en neonatos asfixiados y su correlación con los hallazgos ecocardiográficos, el requerimiento de inotrópicos, los estadios de la EHI y la mortalidad.

Reportaron que los niveles de troponina T estaban elevados en 41 (71,9 %) neonatos (mediana (RIC): 0,285 (0,211 a 0,422 ng/mL). El nivel medio de troponina T mostró una tendencia creciente con cambios crecientes en la ecocardiografía (p = 0,002). Dos neonatos con insuficiencia mitral e hipocinesia global tuvieron los niveles más altos de troponina T (1,99 y 0,651 ng/mL). De 31 neonatos con ecocardiografía normal, 18 (58,06 %) mostraron troponina T elevada. Los niveles de troponina T fueron significativamente más altos en aquellos que requirieron soporte inotrópico que en aquellos que no (p = 0,007), los neonatos con HIE estadio III tuvieron niveles significativamente más altos de troponina T en comparación con aquellos con HIE estadio I/II (p = 0,013). Se observaron niveles de troponina T sugestivos de compromiso cardíaco en el 71,9 % de los neonatos asfixiados. Los niveles de troponina T se correlacionaron con los hallazgos ecocardiográficos, el requerimiento de inotrópicos, los estadios de EHI y la mortalidad (18). La certeza en la evidencia se consideró muy baja debido a que no es claro el si los participantes estaban libres del resultado al momento de iniciar el estudio, adicionalmente se presentaron problemas en la identificación y manejo de la confusión.

Yildirim y col. (2016) (19) desarrollaron un estudio observacional prospectivo comparativo desarrollado en Turquía, incluyó 80 neonatos: 40 recién nacidos con AP (grupo de estudio), 40 recién nacidos sanos (grupo control), evaluó los niveles séricos de CK, LDH y troponina I para determinar su utilidad como marcadores de severidad y pronóstico.

Reportaron que los marcadores CK, LDH y troponina I estuvieron significativamente elevados en el grupo con asfixia comparado con los controles, indicando lesión miocárdica secundaria al evento hipóxico. En el día 1, CK fue de 1208 ± 297 en comparación con 295 ± 128 U/L ($p < 0,001$), LDH de 764 ± 210 en comparación con 311 ± 98 U/L ($p < 0,001$) y troponina I de 0,82 ± 0,24 en comparación con 0,03 ± 0,02 ng/mL ($p < 0,001$). En el día 3, se mantuvieron diferencias significativas (CK 812 ± 212 en comparación con 254 ± 92; LDH 472 ± 136 en comparación con 245 ± 75; TnI 0,36 ± 0,18 en comparación con 0,02 ± 0,01; $p < 0,001$ en todos), con un descenso progresivo de los tres marcadores ($p < 0,01$) que refleja recuperación de la función miocárdica. Además, la troponina I correlacionó positivamente con CK (r: 0,74, $p < 0,001$) y con LDH (r: 0,68, $p < 0,001$), confirmando su origen y significado cardíaco, los valores elevados de troponina T se correlacionaron con hipotensión, necesidad de inotrópicos y reducción de la fracción de eyección (19). La certeza en la evidencia fue baja debido a que no se realizó emparejamiento, no se mencionan claramente las estrategias para tratar los factores de confusión.

Sharma y col. (2016) (20) realizaron un estudio observacional prospectivo comparativo desarrollado en la India. Este estudio incluyó 50 recién nacidos con AP: 30 con asfixia moderada y 20 con asfixia severa, el cuál evaluó la frecuencia, tipo y gravedad de la disfunción multiorgánica para determinar la correlación entre la severidad de la asfixia (por Apgar y grado de EHI) y el número de órganos afectados. Medido a través de una evaluación clínica completa al ingreso, monitoreo diario de signos vitales, gasto urinario y estado neurológico, estudios de laboratorio: hemograma completo, urea, creatinina, bilirrubina, transaminasas, calcio sérico, glucosa, CK-MB y gasometría, Radiografía de tórax y ECG cuando fue necesario. En términos de complicaciones cardiacas, el estudio reportó que la disfunción cardiovascular se observó en el 60 % de los neonatos con asfixia. Este hallazgo indica una alta frecuencia de compromiso miocárdico

dentro del contexto de disfunción multiorgánica secundaria a hipoxia perinatal, los resultados relacionados con la severidad de la asfixia se describen en los siguientes capítulos. La certeza en la evidencia fue baja debido al tipo de estudio y la incertidumbre la falta de claridad sobre si la evaluación del resultado se hizo adecuada.

Joseph y col. (2018) (21) realizaron un estudio de corte transversal en la india en el cual se incluyó 120 recién nacidos a término con AP. Este estudio evaluó el valor diagnóstico de troponina T para detectar disfunción miocárdica, shock, severidad de EHI y mortalidad. La población incluida reportó un Apgar de ≤ 6 a los 5 min, pH < 7,2, meconio, alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal, disfunción neurológica o multiorgánica. Reportaron que se identificó disfunción miocárdica con troponina T promedio 0,277 ± 0,231 ng/mL (en comparación con 0,061 ± 0,036 sin disfunción; p = 0,0001). Shock clínico con troponina T promedio 0,318 ± 0,348 ng/mL (en comparación con 0,068 ± 0,046 sin shock; p = 0,0001). Mortalidad con troponina T promedio 0,499 ± 0,447 ng/mL (en comparación con 0,106 ± 0,069 en sobrevivientes; p = 0,0001). Severidad de EHI al incremento progresivo de troponina T con grado de EHI (p < 0,001): Sin EHI: 0,035 ± 0,013, EHI I: 0,089 ± 0,042, EHI II: 0,150 ± 0,046, EHI III: 0,447 ± 0,418. La elevación temprana de la troponina T es un marcador predictivo de disfunción miocárdica. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no hay grupo de control y no se informa sobre el manejo de factores de confusión. El seguimiento no tiene una temporalidad predeterminada, por lo cual no es claro cuando termina, además, no se menciona si hubo manejo de las pérdidas.

Bhasin y col. (2019) (22) desarrollaron un estudio de casos y controles que incluyó 23 RN a término. Este estudio evaluó el grado de disfunción miocárdica en recién nacidos con AP severa y su relación con la severidad de la EHI y la mortalidad. La población incluida reportó (37 a 42 semanas) con asfixia severa

(Apgar < 3 a los 5 min y pH de cordón ≤ 7,0) y 25 recién nacidos controles sanos a término, sin asfixia, pareados por peso y sexo.

Los resultados del estudio mostraron Enzimas cardíacas: CK-T: 1491,6 ± 724 U/L (casos) en comparación con 165,2 ± 77 U/L (controles), p < 0,001. CK-MB: 474,7 ± 280,4 U/L (casos) en comparación con 14,7 ± 4,3 U/L (controles), p < 0,001. troponina T positiva en 13/23 (56,5 %) casos, 0 controles, p < 0,001. ECG: Alteraciones en 100% de los casos en comparación con 4 % de controles (p < 0,001). Grado II–IV (moderado–severo) en 65 % de los casos. Ecocardiografía: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF): 59,7 ± 3,7 % (casos) en comparación con 67,2 ± 1,8 % (controles), p < 0,001. Fracción de eyección del ventrículo derecho (RVEF): 44,4 ± 5,4 % (casos) en comparación con 52 ± 3,2 %, p < 0,001. Anomalía de movimiento de pared derecha: 13 % de los casos. Asociación con severidad de EHI: Incremento progresivo de CK-T, CK-MB y troponina T de HIE de leve a severa (p < 0,001), descenso del tracto de salida del ventrículo izquierdo (de 64,8 a 56,3 %) y descenso del tracto de salida del ventrículo derecho (de 49,8 a 38,8 %) según severidad (p < 0,001). Asociación con mortalidad: No sobrevivientes (n = 8): CK-T 2105 U/L, CK-MB 723 U/L, troponina T positiva 100 %, LVEF 57 %, RVEF 39,6 %. Sobrevivientes: CK-T 1164 U/L, CK-MB 342 U/L, troponina-T positiva 33 %, LVEF 61 %, RVEF 46,6 % (p < 0.001 para todos) (22).

Estos datos indican que la afectación miocárdica es altamente frecuente en los neonatos asfixiados, lo que demostró una asociación entre el aumento de la gravedad de la EHI y la supervivencia y la necesidad de que los neonatos asfixiados sean evaluados adicionalmente con un análisis de marcadores enzimáticos cardíacos, monitorización electrocardiográfica y ecocardiografía para detectar deterioro de la función cardíaca. La certeza en la evidencia fue

baja debido a la incertidumbre, no es claro que se trate de un periodo de seguimiento.

Sweetman y col. (2020) (23) desarrollaron un estudio observacional prospectivo de una cohorte de expuestos desarrollado en Irlanda, que incluyó 54 recién nacidos a término con asfixia/encefalopatía, el cual evaluó la relación entre troponina T sérica (días 1–3) y la necesidad de HT, convulsiones, grado de EHI, mortalidad, y lesión cerebral en RM. De la población incluida 27 recién nacidos requirieron HT; 24 presentaron convulsiones; 45 tuvieron RM en ≤ 7 días. Reportaron que la troponina T elevada indica lesión miocárdica temprana (complicación intrahospitalaria) estratifica riesgo: Predice convulsiones y EHI de moderada y severa (AUC: 0,68 a 0,77), predice mortalidad (AUC ~0,99) con puntos de corte: 0,84 (día 1), 0,63 (día 2), 0,58 ng/mL (día 3) y se asocia con lesión cerebral en RM (día 3 AUC: 0,70). La certeza en la evidencia fue baja debido a la falta de claridad sobre el cegamiento en la interpretación de la prueba índice y de los estándares de referencia, así como por la ausencia de RM de cerebro en una proporción de recién nacidos, adicionalmente el estudio no hace control de la confusión.

*Citoquinas para la detección de disfunción en la regulación autonómica cardiovascular*

Al-Shargabi y col. (2017) (24) desarrollaron un estudio observacional prospectivo (una cohorte de expuestos) en Estados Unidos que incluyó 30 recién nacidos a término con EHI moderada o severa tratados con HT. Este estudio determinó si la expresión de citocinas inflamatorias moduladoras del sistema inmune (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-1β, TNF-α, IFN-λ) a las 24 h y 72 h de enfriamiento, se asocia con la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Reportaron que el 93 % tenía encefalopatía moderada, 7 % severa, convulsiones electrográficas: 33 %, corioamnionitis: 36 % de los casos con patología placentaria disponible, lesión cerebral por RM: ninguna 40 %, leve 20 %, moderada/severa 23 %, fallecidos antes de RM 17 %, mortalidad: 5 de 30 (17 %). Ningún paciente presentó sepsis confirmada. Los marcadores inflamatorios de interleucinas (IL) IL-6, IL-8, IL-10 e IL-13 mostraron asociaciones inversas significativas con diferentes métricas de variabilidad de la frecuencia cardíaca, reflejando un compromiso en la regulación autonómica cardiovascular (24).

En detalle: IL-6 se correlacionó negativamente con la raíz cuadrada media en escalas de tiempo cortas de la variabilidad de la frecuencia cardíaca ($t = -4,12$, $p = 0,0006$) y la raíz cuadrada media en escalas de tiempo largas de la variabilidad de la frecuencia cardíaca ($t = -3,34$, $p = 0,0034$); IL-8 con alfa S ($t = -4,81$, $p = 0,0001$), la potencia de baja frecuencia ($t = -4,53$, $p = 0,0002$) y la raíz cuadrada media en escalas de tiempo largas de la variabilidad de la frecuencia cardíaca ($t = -3,42$, $p = 0,0029$); IL-10 con la raíz cuadrada media en escalas de tiempo largas de la variabilidad de la frecuencia cardíaca ($t = -3,12$, $p = 0,0056$); e IL-13 con alfa S ($t = -6,73$, $p < 0,0001$), la potencia de baja frecuencia ($t = -5,14$, $p < 0,0001$), RM_L ($t = -3,94$, $p = 0,0009$) y la raíz cuadrada media en escalas de tiempo cortas de la variabilidad de la frecuencia cardíaca ($t = -3,75$, $p = 0,0014$). Estas relaciones, mantenidas tras ajustar por edad gestacional y peso, indican que mayores niveles de inflamación se asocian con menor variabilidad cardíaca (24). La certeza en la evidencia fue moderada debido a que se hizo una adecuada selección de pacientes, se especifica la prueba índice y de referencia, con un flujo de pacientes y tiempo adecuado.

*Propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-ProBNP) para la detección de lesión miocárdica*

Zhu y col. (2015) (25) desarrollaron un estudio observacional prospectivo comparativo desarrollado en China, incluyendo 46 casos graves con lesión miocárdica y 60 casos leves sin lesión cardíaca. Se seleccionaron 63 recién nacidos sanos como grupo control (sin asfixia ni enfermedad cardiovascular neonatal). Este estudio evaluó los cambios en los niveles séricos de NT-proBNP tras una lesión miocárdica inducida por asfixia neonatal y determinó la relación entre NT-proBNP y la asfixia neonatal. Reportaron que los niveles de NT-proBNP fueron significativamente mayores en los neonatos con lesión miocárdica en comparación con los grupos sin lesión y los controles ($p < 0,01$), reflejando disfunción y sobrecarga ventricular.

El NT-proBNP mostró correlación positiva con CK-MB ($r = 0,405$, $p = 0,007$), apoyando su relación con el daño miocárdico, y correlación negativa con sodio sérico ($r = –0,342$, $p = 0,025$), sugiriendo alteraciones hemodinámicas asociadas a estrés cardíaco. Además, los niveles de NT-proBNP se correlacionaron negativamente con el puntaje de Apgar ($B = –0,74$, $p < 0,001$) y con la edad gestacional ($B = –0,239$, $p = 0,019$), lo que indica mayor afectación cardíaca en neonatos más inmaduros o con mayor compromiso perinatal. Tras el tratamiento, los valores de NT-proBNP disminuyeron significativamente ($p < 0,05$) en los neonatos con lesión miocárdica, reflejando mejoría funcional ventricular. En neonatos normales, las medianas fueron de 1491 pg/mL al día 3 y 1077 pg/mL al día 14, confirmando los valores fisiológicos esperados en ausencia de disfunción cardíaca. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no se menciona si hubo pérdidas de seguimiento o exclusiones de los casos después de la admisión y no se utilizó un umbral

previamente especificado, no se menciona si los clínicos que evaluaron los síntomas o el ECG estaban cegados al resultado del NT-proBNP.

*Imagen de ultrasonido para la detección de disfunción del ventrículo derecho*

Giesinger y col. (2019) (26) desarrollaron un estudio observacional prospectivo de una cohorte de expuestos, desarrollado en Canadá, que incluyó 53 recién nacidos analizó ≥ 35 semanas con EHI (25 % leve, 50 % moderada, 25 % severa). Este estudio evaluó si la disfunción del Ventrículo Derecho (VD) medida por ecocardiografía en las primeras horas se asocia con desenlace adverso (muerte y/o RM cerebral anormal) en recién nacidos con EHI bajo HT. Reportaron que, a las 24 h, la disfunción del ventrículo derecho (no del izquierdo) se asoció de forma independiente con desenlace adverso. La hipertensión pulmonar por sí sola no fue predictor independiente; los marcadores de disfunción ventrículo derecho sí. Saturación de oxígeno cerebral más alta y índice de resistencia de la arteria cerebral media más bajo se asociaron con peor desempeño del ventrículo derecho. Desenlace adverso: 18/53 (34 %) (muerte y/o RM anormal). La certeza en la evidencia fue baja debido a que presenta una importante incertidumbre en los dominios de prueba índice, estándar de referencia y flujo/tiempo, debido a la falta de detalle sobre el cegamiento, el intervalo temporal entre la toma de las pruebas y el control de factores de confusión.

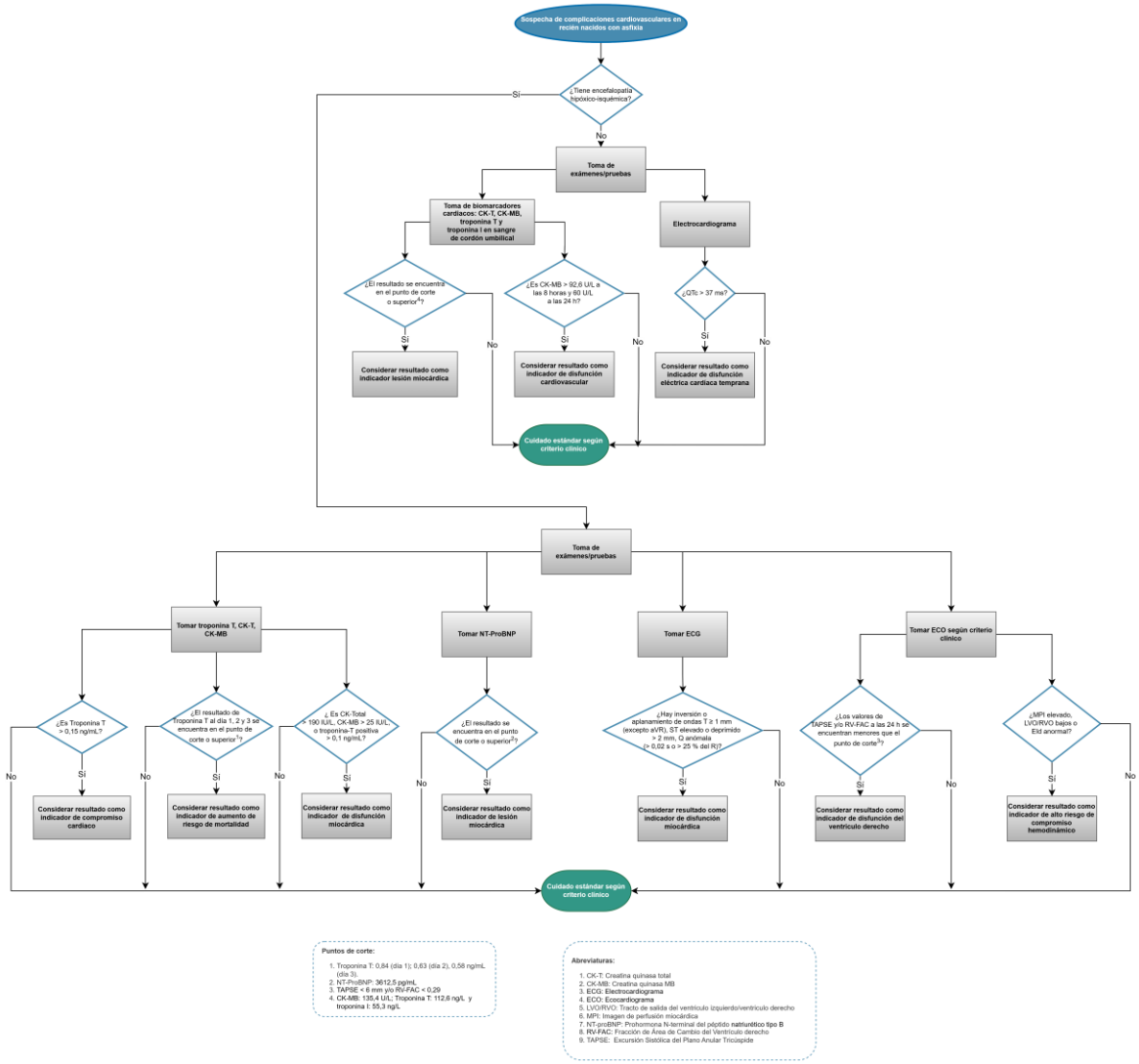
*Imagen de ultrasonido para la detección de compromiso hemodinámico*

Aggarwal y cols. (2017) (27) desarrollaron un estudio retrospectivo observacional de cohorte (comparativo) en Estados Unidos, que incluyó 91 recién nacidos a término o casi término (≥ 36 semanas), de los cuales 56 tuvieron EHI de estos 38 fueron tratados con HT y 18 en normotermia. Controles

sanos (n = 35): con ecocardiogramas normales antes de las 72 horas de vida. Este estudio comparó las medidas ecocardiográficas tempranas (< 24 horas de vida) de la función biventricular entre tres grupos de recién nacidos: 1. con EHI tratados con HT, 2. con EHI manejados en normotermia, 3. neonatos sanos con ecocardiograma normal.

Reportaron que se identificó mortalidad en 14 de los 56 (25 %) fallecieron (7 con EHI severa, 3 moderada, 4 no especificado). Entre los neonatos fallecidos (n = 14), se observó un índice de excentricidad más bajo (0,77 ± 0,09) en comparación con los sobrevivientes (0,83 ± 0,08; p = 0,021), lo que se asocia con mayor riesgo de muerte. No se encontraron diferencias significativas en los parámetros de índice de rendimiento miocárdico, gasto ventricular izquierdo, gasto ventricular derecho ni la relación entre la duración sistólica y diastólica entre sobrevivientes y fallecidos, lo que indica que algunos indicadores cardiovasculares podrían predecir mortalidad mientras otros no mostraron asociación directa. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no fue clara la selección de pacientes y el tiempo de seguimiento, tampoco mencionan que interpretaron los resultados del estándar de referencia sin conocer los resultados de la prueba índice.

A partir de la información recolectada se realizó el algoritmo (más atrás



).

### 5.1.3.3 Diagnóstico de complicaciones agudas neurológicas

Se incluyó la revisión sistemática con metaanálisis que menciona el riesgo de presentar desenlaces neurológicos desfavorables con la medición del biomarcador del lactato sérico (28). Los estudios primarios revisados fueron observacionales, prospectivos y retrospectivos, realizados en recién nacidos a término o pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con diagnóstico de EHI moderada o severa, principalmente tratados con HT. Los estudios utilizaron diversas herramientas diagnósticas, desde el uso de escalas (Sarnat, Thompson, NICHD (Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver), SIBEN (Sistema de Información y Evaluación Biomédica Neonatal - Neurological Score), NE-RS (Neonatal Encephalopathy–Rating Scale)) (29), uso de imágenes como espectroscopía por resonancia magnética ($^{1}$H-MRS), electroencefalograma integrado por amplitud (aEEG), resonancia magnética por difusión (DW-MRI), RM convencional, tomografía por emisión de positrones (PET), oximetría cerebral por infrarrojo cercano (NIRS) (30,30–47), y biomarcadores séricos o urinarios (proteína S100B, Enolasa neuronal específica (NSE), Proteína ácida fibrilar glial (GFAP), Proteína Tau, LDH, CK-BB, Activin-A, ácido úrico, lactato sérico etc.) (37,48–64), con el propósito de identificar de forma temprana complicaciones neurológicas agudas derivadas de la AP y la EHI incluyendo cuando se realiza HT.

#### 5.1.3.3.1 Recién nacidos con asfixia perinatal

*Biomarcadores*

- *Lactato sérico*

Simovic y col. (2015) (48), realizaron un estudio prospectivo en Serbia con el objetivo de evaluar la utilidad del lactato sérico como marcador temprano de complicaciones agudas y mortalidad en recién nacidos con AP y EHI, incluyendo 55 neonatos a término con asfixia y 36 controles sanos, con muestras capilares en 1 a 6 horas de vida. Los criterios diagnósticos fueron Apgar < 4 al minuto y < 7 a los 5 minutos, acidosis metabólica (lactato > 3,7 mmol/L), signos clínicos de EHI (Sarnat) y presencia de convulsiones, hipotensión u oliguria.

Reportaron que los niveles de lactato sérico fueron significativamente más altos en los recién nacidos con AP (8,63 ± 4,43 mmol/L) en comparación con los controles sanos (1,04 ± 0.36 mmol/L; p < 0,0005). Un valor de lactato > 8,7 mmol/L predijo la aparición de EHI moderada o severa con sensibilidad de 80 %, especificidad de 82 % y AUC de 0,85 (p < 0,0005). Los resultados indicaron que el lactato sérico medido en las primeras horas de vida constituye un biomarcador temprano, rápido y confiable para identificar neonatos con alto riesgo de complicaciones neurológicas agudas tras la AP (48). La certeza en la evidencia fue baja debido al tipo de estudio y la incertidumbre sobre el cegamiento del personal de laboratorio.

Van Anh y col. (2019) (49) realizaron un estudio de corte transversal con el objetivo de evaluar lactato de sangre de cordón como predictor temprano de EHI en RN con asfixia y estimar sensibilidad/especificidad. Se incluyeron a 41 RN con asfixia (Apgar ≤ 7 al 1 min), 35 a 41 semanas; clasificados en AP con EHI en

comparación con sin EHI. Reportaron que el lactato de cordón puede usarse como predictor temprano de EHI, al combinar con Apgar mejora el desempeño frente a lactato solo. Un resultado de lactato (mmol/L) para EHI de 8,72 ± 1,75 en comparación con sin EHI 6,86 ± 1,33 (p = 0,001). AUC: 0,8 (IC 95 %: 0,65 a 0,91). Corte óptimo > 8,12 mmol/L Sensibilidad: 73,7 % (IC 95 %: 48,8 a 90,9), Especificidad: 86,4 % (IC 95%: 65,1 a 97,1), LR+ 5,4, LR− 0,3. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que existe incertidumbre sobre el cegamiento en la interpretación tanto de la prueba índice como del estándar de referencia, y el punto de corte del lactato se derivó post-hoc del propio estudio.

Authifa y col. (2025) (50) realizaron un estudio de corte transversal con el objetivo de evaluar el valor pronóstico de los niveles de lactato y pH arterial para predecir los resultados clínicos inmediatos en neonatos a término con asfixia. Se incluyeron a 100 neonatos a término asfixiados, la media ± DE, la edad al ingreso fue de 105,7 ± 84,7 minutos, y la media ± DE del tiempo desde el ingreso hasta la toma de gases en sangre arterial (GSA) fue de 32,4 ± 9,1 minutos. Refieren que la toma de lactato y pH en la primera hora después de la admisión a UCIN, con un tiempo promedio (media ± DE) transcurrido desde la admisión hasta la recolección de la toma de muestra de 32,4 ± 9,1 minutos, permite detectar anomalías neurológicas.

Para el lactato arterial con un umbral o punto de corte: ≥ 6,2 mmol/L, AUC: 0,85, Sensibilidad: 76 %, Especificidad 79 % y para el pH arterial con un umbral o punto de corte: < 7,3, AUC: 0,78, Sensibilidad: 83 %, Especificidad 62 %. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no se describe claramente el método de reclutamiento de los pacientes, no se reporta un umbral preespecificado, no es claro si la prueba índice se interpretó sin conocer la estándar de referencia y viceversa, adicionalmente no es clara la temporalidad entre la toma de las pruebas.

- *Cociente ácido úrico/creatinina*

Amble y col. (2024) (65) realizaron un estudio de casos y controles en India, con el objetivo de estudiar la relación del cociente ácido úrico/creatinina (AU/Cr) en orina como un valor diagnóstico de la gravedad de la hipoxia en la asfixia al nacer, y compararlo con el APGAR score. Se incluyeron a 40 neonatos con asfixia al nacer comparados con 40 neonatos controles (normales/sanos). Se encontró que el cociente ácido úrico/creatinina en orina fue significativamente más alto en el grupo de asfixia rango entre 0,86 a 4,62 en neonatos con asfixia, frente a 0,32 a 2,18 en el grupo control ($p < 0,05$). La asfixia severa (APGAR score 0–3 al minuto) se encontró en 30 casos (75%), encontrándose que el cociente AU/Cr urinario elevado está asociado con la gravedad de la EHI. La certeza de la evidencia fue muy baja debido a que no se menciona que realizaron emparejamiento, ni mencionan los criterios de confusión y los resultados solo mencionan que se realizaron comparaciones sin que desde la metodología hubieran descrito el tipo de análisis a realizar.

- *IL-6, LDH, Proteína S100, NSE, GFAP y* Proteína Tau

Liu y col. (2023) (51) realizaron un estudio de cohorte prospectivo con el objetivo de investigar la correlación y la significación clínica entre un grupo de biomarcadores séricos (IL-6, LDH, Proteína S100, NSE y GFAP) y el daño cerebral causado por la asfixia neonatal. Se incluyeron a 129 neonatos hospitalizados, 61 en el grupo sin asfixia (control) y 68 en el grupo con asfixia. Del grupo de Asfixia: 36 neonatos con asfixia con daño cerebral y 32 neonatos con asfixia sin daño cerebral. Evidenciaron que los biomarcadores: IL-6, LDH, proteína S100, NSE y GFAP medidos dentro de las 12 horas del nacimiento son biomarcadores fiables para el daño cerebral en casos de asfixia neonatal.

Todos los marcadores mostraron valor diagnóstico para el daño cerebral inducido por asfixia (AUC ≥ 0,8073). El IL-6 tuvo el AUC más alto (0,8819), seguido de NSE y S100 (0,87). Los puntos de corte fueron: IL-6: 154,4 pg/ml, sensibilidad 90,63 %, especificidad 77,78 %. S100: 1,83 g/L, sensibilidad 75 %, especificidad 86,67 %. NSE 62,47 g/L, sensibilidad 87,1 %, especificidad 79,41 %. GFAP 1,17 ng/L, sensibilidad 96,43 %, especificidad 58,62 %. LDH 687,5 U/L, sensibilidad 75 %, especificidad 77,78 %. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que el estudio muestra un riesgo de sesgo moderado, no se menciona que realizaron emparejamiento, ni mencionan los criterios de confusión, se resalta que el análisis fue adecuado para este tipo de estudio.

Li y col. (2023) (52) realizaron un estudio de cohorte prospectivo con el objetivo de investigar la correlación y la significación clínica entre un grupo de biomarcadores séricos (IL-6, LDH, proteína S100, NSE y GFAP) y el daño cerebral causado por la asfixia neonatal. Se incluyeron a 129 neonatos hospitalizados, 61 en el grupo sin asfixia (control) y 68 en el grupo con asfixia. Del grupo de Asfixia: 36 neonatos con asfixia con daño cerebral y 32 neonatos con asfixia sin daño cerebral. Demostraron que los niveles elevados de proteína Tau en los días 2 y 3 de la HT se asociaron con lesión grave en la RM (ORa: 1,06; IC 95 %: 1,03 a 1,09; ORa: 1,04; IC 95 %: 1,01 a 1,06, respectivamente). Un nivel elevado de proteína Tau también se asoció con una autorregulación más deficiente de la presión cerebral (mayor índice de PVH) ese mismo día (p = 0,02). La certeza en la evidencia fue muy baja debido a la incertidumbre, el estudio muestra un riesgo de sesgo alto, el estudio era de una sola cohorte de pacientes sin dividirlos desde el inicio en grupo expuesto y no expuesto, no mencionan los factores de confusión, ni tampoco es claro el manejo del seguimiento incompleto.

*Imágenes*

- *Índice de acoplamiento de amplitud de fase (PAC m) del Electroencefalograma*

Wang y col. (2022) (47) realizaron un estudio prospectivo en China, con el objetivo de identificar casos de EHI de leves a graves con el cálculo del PAC m medio de amplitudes de frecuencias altas (12-30 Hz) acopladas con fases de frecuencias bajas (1-2 Hz) a partir del EEG de 6 horas registrado durante el primer día de vida. Se compararon los valores de PAC m para identificar diferencias entre la EHI leve y la de mayor grado, respectivamente. se incluyeron 38 recién nacidos con diferentes grados de EHI en las primeras 6 horas de vida. El grupo con EHI leve, cuyo resultado del examen al alta fue normal, presenta el índice PAC m más alto 0,015 frente a 0,01 en moderado y 0,005 en severo. La media correspondiente del PAC m es estadísticamente superior a la de los otros grupos de neonatos con EHI (moderado y severo), (p = 0,004, 0,00009 y 0,005, respectivamente). Se encontró que un umbral de PAC m 0,001 en los electrodos: Fz, O1, O2, P3 y P4 presentó un AUC > 0,9 para diferenciar la gravedad de la EHI y predecir la persistencia de encefalopatía moderada a grave que requiere tratamiento con HT. La certeza en la evidencia fue baja debido a que en la selección de pacientes no mencionan si fueron consecutivos y que el umbral PAC m no estaba predefinido y no se especifica si se conocía el resultado clínico entre quienes valoraron PAC.

#### 5.1.3.3.2 Recién nacidos con asfixia perinatal con encefalopatía hipóxico-isquémica

*Escalas neurológicas*

- *Puntuaciones clínicas de Sarnat, Thompson, NICHD, SIBEN y NE-RS*

Sharma y col. (2024) (29) realizaron un estudio de cohorte prospectivo con el objetivo de comparar los sistemas de puntuación clínica (con y sin aEEG) y el aEEG para evaluar la gravedad de la HIE, basándose en el resultado neurológico adverso antes del alta hospitalaria. Se incluyeron a 41 bebés con EHI que recibieron HT. Realizaron mediciones de las puntuaciones clínicas de Sarnat, Thompson, NICHD, SIBEN, NE-RS realizadas dentro de las 6 horas de vida (antes de la HT). Sugiere que los sistemas de puntuación clínica, en particular la puntuación de Thompson, tienen un alto valor predictivo para evaluar la gravedad de la EHI (AUC: > 0,90). La sensibilidad y el VPN para las puntuaciones anormales en todos los sistemas de puntuación fue del 100 %. El VPP fue más alto para la puntuación anormal de Thompson y NE-RS (40,62 % para ambos). La especificidad fue más alta para la puntuación NICHD normal (82,14 %). El análisis ROC indicó que la puntuación de Thompson es un predictor superior, con un AUC de 0,93. El AUC para la puntuación NE-RS fue de 0,88. Estos métodos pueden ayudar en el reconocimiento temprano de bebés que necesitan HT. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que es un estudio primario, el estudio presenta un riesgo de sesgos poco claro, no se describe claramente el método de reclutamiento de los pacientes, no se reporta un umbral preespecificado, no es claro si la prueba índice se interpretó sin conocer la estándar de referencia y viceversa, adicionalmente no es clara la temporalidad entre la toma de las pruebas.

*Biomarcadores*

- *LDH, CK, CK-MB y ácido úrico*

Saha y col. (2016) (53), realizaron un estudio transversal en R.G. Kar Medical College & Hospital (Calcuta, India) con el objetivo de evaluar el valor predictivo temprano de los marcadores bioquímicos LDH, CK, CK-MB y ácido úrico para detectar hipoxia-isquemia y progresión a EHI en recién nacidos con AP. Se incluyeron 92 neonatos: 42 con diagnóstico de EHI (clasificados por Sarnat, Levene y Thompson) y 50 controles sanos, todos de ≥ 36 semanas de gestación. Las muestras se tomaron dentro de las primeras 12 a 24 horas de vida, antes de que aparecieran manifestaciones clínicas severas.

Reportaron que los niveles séricos de LDH, CK, CK-MB y ácido úrico medidos dentro de las primeras 12–24 horas de vida fueron significativamente más altos en los neonatos con AP en comparación con los controles sanos ($p < 0,001$). En los casos con EHI, la CK-MB (145,3 ± 115,8 U/L en comparación con 57,8 ± 65,1) y el AU (5,34 ± 1,81 en comparación con 3,97 ± 1,09 mg/dL) mostraron la mejor capacidad para discriminar la progresión de HIE leve a moderada, siendo el ácido úrico significativamente menor en HIE II (3,95 ± 1,47 en comparación con 5,89 ± 1,64; $p = 0,006$). Las curvas ROC identificaron puntos de corte con alta capacidad diagnóstica: LDH ≥ 361 U/L (sensibilidad 85,7 %, especificidad 80 %), CK ≥ 387,4 U/L (78,6 %, 78 %), CK-MB ≥ 77 U/L (85,7 %, 80 %) y ácido úrico ≥ 4,45 mg/dL (71,4 %, 70 %). Para diferenciar entre HIE I y HIE II, los valores óptimos fueron CK-MB ≥110 U/L (sensibilidad 91,7 %, especificidad 67,7 %), ácido úrico ≤ 5,34 mg/dL (91,7 %, 60 %) y CK ≥ 606,7 U/L (76,7 %, 60 %). Los autores concluyeron que la evaluación temprana (12–24 horas) de estos biomarcadores séricos permite detectar hipoxia-isquemia y su progresión hacia EHI moderada o severa antes de la aparición de signos

clínicos, destacando a CK-MB y ácido úrico como los marcadores más útiles para predecir la progresión del daño hipóxico agudo multiorgánico (53). La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que los grupos no eran similares sin grupo control y no mencionan estrategias para tratar factores de confusión y Estrategias para abordar seguimiento incompleto.

Ahmed y col. (2024) (54) realizaron un estudio de corte transversal con el objetivo de estimar los niveles de CK-MB en neonatos asfixiados ingresados en la UCIN de un hospital de tercer nivel como un marcador de la gravedad de la AP. Se incluyeron 203 neonatos que fueron diagnosticados clínicamente con AP. Establecieron la correlación entre la gravedad de la asfixia evaluada por la clasificación de HIE y los niveles de CK-MB tomados entre las 12 a 24 horas de vida. La correlación de Pearson's R fue de 0,66 ($p = 0,0001$), se reportó que los niveles elevados de CK-MB fueron significativos en neonatos con HIE moderada y severa ($p < 0,05$), y que el aumento fue significativo entre HIE la severidad de la HIE. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no es claro que mencionen que la exposición se midió de manera valida y confiable, ni que utilizaron criterios objetivos para medir la afección, no identificaron factores de confusión y tampoco se establecieron estrategias para estos.

Xu y col. (2022) (55) realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de evaluar los valores predictivos de la procalcitonina sérica (PCT), el lactato, la CK-MB y la troponina I en el diagnóstico y la estadificación de la EHI. Se incluyeron a 201 recién nacidos a término ingresados con características de AP. Determinaron que los niveles séricos de lactato, PCT, CK-MB y troponina I en el grupo con lesión cerebral hipóxico-isquémica grave fueron significativamente más altos que los del grupo con lesión cerebral hipóxico-isquémica leve a moderada y el grupo control ($p < 0,05$). Según el análisis ROC y AUC, la troponina I mostró la mayor capacidad predictiva con un AUC de 0,90 y una

sensibilidad y especificidad del 95,00 % y el 87,50 %, respectivamente. La certeza en la evidencia fue baja debido a que no se declara de forma explícita que el reclutamiento fuera consecutivo y no es claro si los resultados de procalcitonina, lactato, CK-MB y troponina se interpretaron conociendo la severidad de EHI y no se tenía un umbral preespecificado.

Imam y col. (2021) (56) realizaron un estudio prospectivo de casos y controles con el objetivo de evaluar si los biomarcadores séricos tempranos (LDH, CK-MB, CK-BB, lactato) predicen la presencia/severidad de EHI en RN con asfixia. Se incluyeron a 50 recién nacidos a término: 30 asfixiados (EHI leve, moderada o severa por Sarnat) y 20 controles sanos. Mencionan que los biomarcadores séricos en las primeras 48 horas (LDH, CK-MB, CK-BB, lactato) predicen la presencia/severidad de EHI en RN con asfixia. LDH sérica > 540 U/L, sensibilidad: 90,24 %, especificidad: 93,89 %, Valor predictivo positivo: 90,36 %, Valor predictivo negativo: 94,32 %, AUC: 0,89, indica alta probabilidad de EHI y riesgo de complicación neurológica temprana. CK-MB > 90,4 U/L presenta alta especificidad (99 %): marcador confirmatorio de lesión hipóxica miocárdica y neurológica altamente específico, aunque menos sensible, de daño hipóxico agudo. (Apoyo adicional) Lactato y CK-BB elevados significativamente en EHI, pero sin cortes operativos definidos en el artículo. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no se emplearon estrategias para manejar la confusión ni medidas de asociación para el estudio. Se tomaron muestras desde el nacimiento hasta las 48 horas de vida, pero no es claro que se trate de un periodo de seguimiento.

- *S100B urinaria, S100B sérica y NSE*

Alshweki y col. (2017) (57), realizaron un estudio prospectivo observacional cuyo objetivo fue determinar el valor pronóstico a corto plazo de la proteína S100B urinaria en comparación con sus niveles séricos y con la NSE. Los pacientes se dividieron en dos grupos: grupo A (n = 13) con examen neurológico normal al alta y grupo B (n = 18) que fallecieron durante la hospitalización o presentaron examen neurológico anormal antes del egreso. Los niveles de S100B en orina, suero y NSE se midieron en los tres primeros días de vida, y se analizaron en relación con los hallazgos electroencefalográficos, de RM y de tomografía por emisión de positrones (PET). Reportaron que los niveles de proteína S100B en orina fueron significativamente más altos en los recién nacidos con desenlace desfavorable (fallecimiento o examen neurológico anormal) tanto el día 1 (10,58 ± 14,82 en comparación con 4,65 ± 9,16 µg/L; p = 0,031) como el día 2 (5,16 ± 7,63 en comparación con 0,88 ± 2,53 µg/L; p = 0,002). El punto de corte óptimo para predecir mortalidad neonatal fue > 1,11 µg/L (sensibilidad 100 %, especificidad 60 %), mientras que un valor < 0,66 µg/L se asoció con un examen neurológico normal al alta (sensibilidad 83 %, especificidad 70 %). No se lograron establecer puntos de corte con precisión similar para la S100B sérica o la NSE. Además, los valores elevados de S100B urinaria se correlacionaron con hallazgos anormales en RM y PET, pero no con alteraciones en el EEG. La S100B urinaria durante los primeros días de vida, podría es un biomarcador no invasivo, sensible y específico para predecir de manera temprana la mortalidad y el pronóstico neurológico en neonatos con AP tratados con HT. La certeza en la evidencia fue moderada debido a que se hizo una adecuada selección de pacientes, se especifica la prueba índice y de referencia, con un flujo de pacientes y tiempo adecuado.

Wang y col. (2018) (58) realizaron un estudio de cohorte prospectivo con el objetivo de evaluar el valor diagnóstico y pronóstico de miR-210 y miR-374a, solos y combinados con S100B y NSE, en neonatos con EHI de distintos grados de severidad. Se incluyeron a 167 recién nacidos con EHI (69 leve, 60 moderada, 38 severa) con diagnóstico clínico y por RM de cerebro, ≤ 48 h de vida, todos ≥ 35 semanas; se excluyeron infecciones, hemorragia intracraneal o malformaciones y hubo 82 controles sanos. Reportaron que los niveles de NSE y S100B aumentaron progresivamente con la severidad de la EHI, mientras que miR-210 y miR-374a disminuyeron. En la EHI severa, los valores medios fueron NSE 74,8 µg/L, S100B 1,98 µg/L, miR-210 0,67 y miR-374a 0,33, frente a NSE 15,5 µg/L y S100B 0,54 µg/L en controles. El modelo combinado (NSE + S100B + miR-210 + miR-374a) tuvo un AUC de 0,96, sensibilidad 90,4 % y especificidad 92,9 % para detectar daño neurológico agudo, mostrando capacidad para identificar EHI moderada y severa en las primeras 6 horas de vida. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que la clasificación de los grupos se hizo a partir del desenlace. No hay claridad sobre la identificación de factores de confusión ni de estrategias para tratarlos.

- *Lactato Deshidrogenasa (LDH) sérica*

Yum y col. (2017) (59), realizaron un estudio retrospectivo en el Hospital St. Mary's (Seúl) para evaluar el cambio en LDH sérica como predictor de lesión cerebral temprana durante la hospitalización. Se incluyeron 92 recién nacidos ≥ 35 semanas y ≥2 000 g con AP y signos de EHI según CoolCap, NICHD, European Trial y TOBY. LDH se midió día 1 ($LDH_1$) y día 3 ($LDH_3$); se calcularon los cambios de LDH y el incremento porcentual de LDH. Reportaron que los niveles séricos de LDH mostraron un aumento significativo entre el día 1 y el día 3 de vida en los recién nacidos con lesión cerebral hipóxico-isquémica en la sustancia gris central, identificada por resonancia magnética. El incremento porcentual de LDH

muestra una tendencia a ser mayor en los neonatos con lesión (36,9 ± 43,2 en comparación con 6,6 ± 43,8; p = 0,006), al igual que el incremento absoluto (306,6 ± 358,6 en comparación con –52,4 ± 621,7 IU/L; p = 0,014). El punto de corte óptimo para predecir lesión cerebral fue un aumento ≥ 19,4 % en el incremento porcentual de LDH, con un AUC de 0,719 (IC 95 %: 0,604 a 0,834; p = 0,002), sensibilidad de 71,4 % y especificidad de 69 %. Además, el incremento porcentual de LDH se configuró como un predictor independiente de lesión cerebral (OR: 1,03; IC 95 %: 1,00 a 1,07; p = 0,031). Un incremento ≥20 % en los niveles séricos de LDH entre el día 1 y el día 3 constituye un posible biomarcador temprano de lesión hipóxico-isquémica cerebral en neonatos con AP tratados con HT. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no fue clara la selección de pacientes y el tiempo de seguimiento, tampoco mencionan que interpretaron los resultados del estándar de referencia sin conocer los resultados de la prueba índice.

- *Creatina fosfocinasa cerebral (CK-BB) sérica y la relación lactato/creatinina urinaria (L/C)*

Alkholy y col. (2017) (61), realizaron un estudio caso-control longitudinal en Egipto y Arabia Saudita para evaluar CK-BB y relación L/C como indicadores tempranos de daño cerebral en EHI secundaria a AP. Incluyó 25 neonatos a término con EHI (Sarnat leve, moderada, severa) y 20 controles. Muestras: sangre de cordón, suero a 6 y 24 horas y orina a 6, 24 y 48 horas. Reportaron que los niveles de CK-BB y la relación L/C fueron significativamente más altos en los neonatos con EHI en comparación con los controles (p < 0,001). En las primeras 6 horas de vida, la CK-BB media fue de 10,2 ± 3,7 U/L en el grupo con EHI frente a 3,0 ± 2,6 U/L en los controles, mientras que la relación L/C fue de 7,56 ± 2,80 frente a 0,26 ± 0,10, respectivamente. Los valores fueron mayores en los casos de EHI severa (CK-BB: 13,0 ± 2,9 U/L; L/C: 12,7 ± 2,5) y mostraron

una correlación negativa con los puntajes de Apgar a 1, 5 y 10 minutos (r: –0,84, –0,70 a –0,79) y con el pH del cordón (r: –0,78), así como una correlación positiva con la $PCO_2$ (r:0,68; p < 0,001). El análisis ROC demostró una alta capacidad diagnóstica para la detección de daño cerebral agudo, con un punto de corte de CK-BB ≥ 12,5 U/L (sensibilidad 100 %, especificidad 84 %, AUC: 0,96) y una relación L/C ≥ 10,5 en las primeras 6 horas (sensibilidad 100 %, especificidad 78 %, AUC: 0,95). Los autores concluyen que la CK-BB sérica y la relación L/C urinaria son biomarcadores tempranos, sensibles y específicos para detectar daño cerebral y alteraciones metabólicas agudas en neonatos con AP. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no es claro el muestreo realizado y no fue claro cómo se realizó el flujo de pacientes.

Chanpura y col. (2022) (62) realizaron un estudio prospectivo de casos y controles con el objetivo de evaluar la eficacia del cociente ácido úrico/creatinina (AU/Cr) en muestras de orina tempranas como herramienta diagnóstica para la AP y evaluar la relación entre el cociente AU/Cr urinario y la gravedad de la EHI. Se incluyeron a 49 neonatos con asfixia (casos) y 49 neonatos sin asfixia (controles), nacidos en un hospital de tercer nivel durante 12 meses. Mencionaron que el cociente AU/Cr urinario fue significativamente mayor en los lactantes con EHI estadio 3 (3,65 ± 1,4) en comparación con los lactantes con EHI estadio 2 (2,62 ± 0,76) y estadio 1 (2,71 ± 0,4) (p < 0,009). El valor de corte de AU/Cr > 2,51 presenta una sensibilidad del 71,43 % y una especificidad del 93,88 %, permitiendo la evaluación de su gravedad a corto plazo. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no se especifica si fueron consecutivos, el umbral de la razón AU/Cr no estaba predefinido y no se especifica si se conocía el resultado clínico entre quienes valoraron este parámetro, no hay un *"Gold standard"* para el desenlace AP.

- *Netrina-1*

Aycan y col. (2025) (63) realizaron un estudio de cohorte retrospectiva con el objetivo de evaluar si la Netrina-1 varía en relación con la gravedad de la EHI perinatal y determinar su relación con los valores de laboratorio alterados en la EHI. Se incluyeron recién nacidos con EHI y EG ≥ 37 semanas ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) con diagnóstico de hipoxia perinatal. Reportaron que las concentraciones de Netrina-1 aumentaron significativamente en los pacientes con EHI moderada y severa, pasando de un promedio de 32,13 pg/mL (± 10,95) en EHI leve a 72,33 pg/mL (± 8,4) en moderada y 131,88 pg/mL (± 19) en severa (p = 0,0001), siendo un biomarcador para la estadificación de la encefalopatía hipóxico-isquémica y la HT, y para predecir el pronóstico de estos pacientes tomada con una mediana de 88,5 minutos (antes de la HT), punto de corte: 39,13 pg/mL, AUC: 0,82 (p < 0,05). La certeza en la evidencia fue baja debido a que es un estudio primario, el estudio presenta un bajo riesgo de sesgos, en el estudio no se describe el uso de un umbral de referencia preespecificado ni la temporalidad de la toma de las pruebas (índice y la de referencia).

- *Score HALP (Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, Platelet)*

Toptan y col. (2024) (64) realizaron en Turquía un estudio de cohorte retrospectiva con el objetivo de examinar los índices inflamatorios sistémicos y el score HALP en neonatos con HIE y evaluar el impacto de la HT en estos parámetros determinando su asociación con resultados clínicos adversos. Se incluyeron 43 neonatos (≥ 36 semanas de gestación) con indicaciones de HIE moderada a severa y 50 neonatos de control, libres de HIE, sepsis o anomalías. Reportaron que la presencia de convulsiones se asoció con un score HALP iniciales más altos (dentro de las primeras 0−6 horas post-nacimiento) en

neonatos con HIE mediana de 181,09 (Rango intercuartílico: 96,94 a 283,01) comparado con 112,96 (Rango intercuartílico: 75,86 - 173,71) en el grupo control, sin ser estadísticamente significativa está asociación (p > 0,05). Con un punto de corte: 140,7, sensibilidad: 0,39, especificidad: 0,33, AUC: 0,35, IC 95 %: 0,23 a 0,72, p = 0,020). La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que es un estudio primario, el estudio presenta un riesgo de sesgos poco claro, no se describe claramente el método de reclutamiento de los pacientes, no son claras las exclusiones del estudio, no se reporta un umbral preespecificado, no es claro si la prueba índice se interpretó sin conocer la estándar de referencia, adicionalmente no es clara la temporalidad entre la toma de las pruebas.

*Imágenes*

- *Electroencefalografía*

Goenka y col. (2018) (30) realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con el objetivo de determinar el valor pronóstico del puntaje de Apgar, el EEG y RM de cerebro en recién nacidos a término con EHI e identificar qué combinación de estas predice mejor una lesión cerebral. Se incluyeron a 68 RN ≥ 35 semanas con EHI Sarnat II–III, ingresados a UCIN. Mencionan que la evaluación combinada de EEG, RM de cerebro y Apgar durante los primeros 7 días de hospitalización predice de forma temprana la lesión cerebral aguda asociada. Determinaron un EEG anormal en las primeras 72 horas (patrón de bajo voltaje o burst suppression) tuvo una sensibilidad: 95 %, especificidad: 18 % y VPP: 56 % para detectar daño neurológico temprano, pero con baja especificidad. RM de cerebro anormal (día 5 a 7): sensibilidad: 84 %, especificidad: 66 % y VPP: 71 % identifica lesiones estructurales tempranas durante hospitalización. El Apgar < 5 a los 10 min tuvo una sensibilidad: 50 %, especificidad: 85 % y VPP: 73 %. La combinación (EEG + RM de cerebro + Apgar < 5 a 10 min): sensibilidad: 100

%, especificidad: 100% y VPP: 100 %. Predijo muerte o lesión neurológica severa (6 fallecidos, todos con EEG y RM de cerebro anormales). La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no hay grupo de control y no hay claridad sobre factores de confusión.

Tuiskula y col. (2025) (31) realizaron un estudio de cohorte prospectivo con el objetivo de evaluar si las medidas computacionales de EEG durante el primer día de vida se correlacionan con los resultados clínicos en neonatos con AP, con o sin EHI, identificando características cuantitativas y objetivas del EEG de la gravedad de la asfixia. Se incluyeron a 91 recién nacidos que presentaron AP, se clasificaron en cuatro grupos según la gravedad clínica: AP sin EHI (PA), EHI leve (HIE1), EHI moderada (HIE2) y EHI grave (HIE3). Mencionan que las características del electroencefalograma (EEG) (automatizadas) evaluadas a las 6 y 24 horas se utilizan como biomarcadores potenciales con el grado de severidad de la EHI. Las correlaciones más fuertes se observaron con características relacionadas con la amplitud de la señal o la potencia y las correlaciones espaciales, aunque los coeficientes de correlación estadísticamente no significativos (valores p entre 0,15 a 0,93). La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que es un estudio primario, el estudio presenta un riesgo de sesgos poco claro, no se describe claramente el método de reclutamiento de los pacientes, no se reporta un umbral preespecificado, no se reportan detalladamente las exclusiones, no es claro si la prueba índice se interpretó sin conocer la estándar de referencia y viceversa, adicionalmente no es clara la temporalidad entre la toma de las pruebas y los resultados de correlación no se mencionan en detalle, solo reportan un rango del valor de p.

Massey y col. (2025) (32) realizaron en Estados Unidos un estudio de cohorte prospectiva, con el fin de Identificar los factores de riesgo clínicos y electroencefalográficos para la EHI, generar un modelo de predicción y

establecer la duración del EEG necesaria para identificar la EHI para diversos perfiles de riesgo. Se incluyeron a 260 pacientes con EHI con un tiempo desde el nacimiento al inicio de la monitorización continua 9,7 horas. Reportaron que haciendo un monitoreo electroencefalográfico durante 63 horas permite identificar un 90 % convulsiones electroencefalográficas y si se hace un monitoreo por 74 horas permite identificar un 95 % las convulsiones electroencefalográficas en los grupos de riesgo moderado y alto. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que el estudio presenta un riesgo de sesgos poco claro, no se describe claramente el método de reclutamiento de los pacientes, no se describe el uso de un umbral preespecificado, no es claro si la prueba índice se interpretó sin conocer la estándar de referencia y viceversa, adicionalmente no es clara la temporalidad entre la toma de las pruebas.

Variane y col. (2023) (33) realizaron un estudio de cohorte prospectivo con el objetivo de Describir el inicio, tratamiento y evolución de las convulsiones en una gran cohorte de recién nacidos con HIE durante la TH, asistidos por un modelo de telesalud y monitoreo neurológico remoto. Se incluyeron a 872 recién nacidos que recibieron HT. Se evaluó el patrón rítmico/evolutivo en EEG crudo, el aumento abrupto de amplitud en aEEG con duración ≥ 10 segundos realizando el monitoreo antes de las 6 horas de vida. Encontraron como predictores de convulsiones en el EEG: La actividad de fondo anormal temprana. Los infantes con el modelo de telesalud tuvieron la asociación más alta con convulsiones (OR: 12,90; IC 95 %: 7,57 a 22,22) y los infantes con Voltaje Normal Continuo tuvieron la tasa más baja (14,2 %). La ausencia de Ciclo Sueño-Vigilia se asoció con una mayor ocurrencia de convulsiones (OR: 2,22; IC 95 %: 1,67 a 2,96). La certeza en la evidencia fue muy baja debido a la incertidumbre, el estudio muestra un riesgo de sesgo moderado, no mencionan los factores de confusión, ni mencionan las estrategias para abordar el seguimiento incompleto

Gonzalez-Tamez y col. (2025) (34) realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con el objetivo de evaluar cómo el estado cerebral del recién nacido se relaciona con la estadificación de la encefalopatía clínica en una cohorte poblacional de bebés tratados exclusivamente con HT. Se incluyeron a 85 recién nacidos en total, incluyeron pacientes con EHI moderada (grado II) y grave (grado III) a quienes se les realizó EEG o aEEG. Reportan que el valor del BSN (índice de tendencia del Estado Cerebral del Recién Nacido en inglés *Brain State of the Newborn*), derivado del EEG tomado entre una hora de vida hasta las 96 primeras horas de vida predice tempranamente los resultados los resultados buenos y malos en las 6 a 12 horas en bebés tratados con HT, a las 6 horas, el AUC fue de 0,84, a las 12 horas, el AUC alcanzó 0,91 (IC 95 %: 0,84 a 0,97) y la precisión se mantuvo alta hasta las 24 horas (AUC: 0,89). Para un buen resultado, un BSN > 80 desde el inicio hasta las 42 horas tuvo unos valores predictivos positivos (VPP) que fueron superiores a 0,95. Para un resultado pobre, un BSN < 40 a las 12 h, o < 60-70 después de las 18 h tuvo uno valores de VPP superiores a 0,95. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que es un estudio primario, presenta un riesgo de sesgos poco claro, no se describe claramente el método de reclutamiento de los pacientes, las exclusiones no se reportan con claridad, no se reporta un umbral preespecificado, no es claro si la prueba índice se interpretó sin conocer la estándar de referencia.

Kota y col. (2024) (35) que realizaron un estudio de cohorte prospectivo con el objetivo de evaluar si el BSN, derivado del EEG, puede distinguir a los recién nacidos con EHI en las primeras horas después del nacimiento. Se incluyeron a 86 recién nacidos con EHI y se clasificó la gravedad de la encefalopatía mediante el Total Sarnat Score dentro de las 6 horas de vida. Evidenciaron que entre 6 a 9 horas se pudo diferenciar entre neonatos normales y aquellos con EHI, punto de corte de 85, AUC: 0,88 y para diferenciación entre EHI no leve en comparación con leve con un punto de corte de 68, AUC: 0,73. La certeza en la

evidencia fue muy baja debido a que es un estudio primario, el estudio presenta un riesgo de sesgos poco claro, no se describe claramente el método de reclutamiento de los pacientes, no se reporta un umbral preespecificado, no es claro si la prueba índice se interpretó sin conocer la estándar de referencia y viceversa, adicionalmente no es clara la temporalidad entre la toma de las pruebas.

Goenka y col. (2018) (30) mencionan que la evaluación combinada de EEG, RM de cerebro y Apgar durante los primeros 7 días de hospitalización predice de forma temprana la lesión cerebral aguda asociada, determinaron un EEG anormal en las primeras 72 horas (patrón de bajo voltaje o *burst suppression*) tuvo una sensibilidad: 95 %, especificidad: 18 % y VPP: 56 % para detectar daño neurológico temprano, pero con baja especificidad. RM de cerebro anormal (día 5 a 7): sensibilidad: 84 %, especificidad: 66 % y VPP: 71 % identifica lesiones estructurales tempranas durante hospitalización. El Apgar < 5 a los 10 min tuvo una sensibilidad: 50 %, especificidad: 85 % y VPP: 73 %. La combinación (EEG + RM de cerebro + Apgar < 5 a 10 min): sensibilidad: 100 %, especificidad: 100 % y VPP: 100 %. Predijo muerte o lesión neurológica severa (6 fallecidos, todos con EEG y RM de cerebro anormales). La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que el estudio muestra un riesgo de sesgo alto, no se menciona en la metodología el grupo expuesto y no expuesto, los dividen en los resultados según entre los que sobrevivieron y fallecieron, sin que la exposición fuera similar, ni se identificaron los factores de confusión.

*Combinación de imágenes y biomarcadores*

- *Activin-A urinario y* resonancia magnética por difusión (*DW-MRI)*

Maher y col. (2017) (60), realizaron un estudio observacional prospectivo en el Hospital Universitario de Minia (Egipto) para evaluar Activin-A urinario y DW-MRI como marcadores tempranos de daño cerebral en EHI. Se incluyeron 60 neonatos a término (37 a 42 semanas), clasificados por severidad (leve, moderada, severa) y 15 controles sanos. Se midió Activin-A urinario en los tres primeros días y se realizó DW-MRI; se consideró el coeficiente de difusión aparente. Reportaron que las concentraciones de Activin-A urinario fueron significativamente más altas en los recién nacidos con EHI que en los controles durante los primeros tres días de vida ($p < 0,001$), con valores promedio de 0,24 ± 0,02 µg/L en los casos severos frente a 0,01 ± 0,003 µg/L en los controles.

Este biomarcador mostró una fuerte correlación con la severidad clínica de la EHI y con los hallazgos de lesión cerebral en la DW-MRI ($p < 0,001$), con una sensibilidad del 98,2 %, especificidad del 97,1 %, VPP del 97,2 % y VPN del 100 % en el primer día, manteniendo buena precisión hasta el tercero (81 a 82 %). La DW-MRI presentó una sensibilidad del 85 % y una especificidad del 100 % para detectar lesiones hipóxico-isquémicas, superando a la resonancia convencional (sensibilidad del 35 %). Un coeficiente de difusión aparente ≤ 0,8 × $10^{-3}$ $mm^2/s$ se asoció con daño cerebral severo, y el 85 % de los neonatos con EHI mostraron alteraciones de difusión anormal, observándose una correlación significativa entre la disminución del coeficiente de difusión aparente y el incremento del Activin-A urinario, lo que sugiere que la combinación de ambos métodos mejora la detección temprana y la estratificación de la severidad del daño cerebral agudo en neonatos con asfixia perinatal tratados con HT.

La certeza en la evidencia fue muy baja debido a la incertidumbre, los grupos se dividieron según la gravedad de la encefalopatía, sin que se mencione un tamaño de muestra para grupo, teniendo una diferencia en los tres grupos, no se mencionan factores de confusión, ni tampoco es claro el manejo del seguimiento incompleto.

- *Magnesio plasmático y* espectroscopía de resonancia magnética *(MRS)*

Chakkarapani y col. (2016) (37), realizaron un estudio de cohorte retrospectiva en 131 recién nacidos a término (≥ 36 semanas) con asfixia perinatal y EHI, atendidos en BC Women's Hospital (Canadá) entre los años 2004 a 2012. Se analizaron los niveles plasmáticos más bajos de magnesio en los primeros 3 días y su relación con metabolismo cerebral por espectroscopía de RM en los días 3 a 6 (temprana) y 10 a 14 (tardía). Reportaron que el 89,3 % de los recién nacidos con EHI presentó hipomagnesemia (< 0,76 mmol/L) durante los primeros tres días de vida, y el 38,5 % recibió suplementación. Los niveles bajos de magnesio plasmático se asociaron significativamente con un aumento de las razones lactato/N-acetil aspartato (β: −0,16; IC 95 %: −0,05 a −0,28) y lactato/colina (β: −0,10; IC 95 %: −0,03 a −0,17), así como con una disminución de N-acetil aspartato/colina (β: 0,08; IC 95 %: 0,02 a 0,15) en las evaluaciones tardías por espectroscopía por RM (días 10–14). En los neonatos con patrón de lesión basal-nuclear o total, estas alteraciones fueron más marcadas, y en los casos con patrón multifocal, el magnesio bajo también se asoció con una reducción de NAA/Cho (NAA: marcador de densidad y viabilidad neuronal/axonal) en relación con la colina (Cho; metabolismo de membrana). (β:0,13; IC 95 %: 0,04 a 0,22) en el RM con espectroscopia temprano (días 3–6). Los hallazgos de este estudio indicaron que la hipomagnesemia neonatal se asocia con deterioro del metabolismo oxidativo cerebral y daño mitocondrial temprano, independientemente del uso de HT o de la corrección de magnesio.

La certeza en la evidencia fue muy baja debido a la naturaleza retrospectiva, la dependencia de la disponibilidad de datos y la diferencia sistemática entre los grupos incluidos y excluidos, sin ser claro si la interpretación del patrón de lesión estuvo cegada.

- *Lactato cerebral por resonancia magnética con espectroscopía (¹H-MRS)*

Wu y col. (2018) (36), realizaron un estudio prospectivo observacional cuyo objetivo fue describir la evolución del lactato cerebral en relación con el tiempo, la severidad y el patrón de lesión, así como su correlación con los niveles séricos de lactato durante la hospitalización. Para ello, se efectuaron dos mediciones de ¹H-MRS: la primera durante la HT (aproximadamente a las 54 horas de vida) y la segunda tras el recalentamiento (alrededor de las 156 horas). Se analizaron regiones cerebrales vulnerables, como los ganglios basales, el tálamo, la sustancia gris y la sustancia blanca, y los niveles séricos de lactato se determinaron cada 6 a 8 horas. Se incluyeron 48 recién nacidos a término o pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con diagnóstico de EHI moderada o severa tratados con HT. En el estudio encontraron que el ¹H-MRS se mantuvo elevado durante la HT, especialmente en los recién nacidos con EHI moderada o severa.

Durante la HT (54 horas de vida), las concentraciones medias de lactato fueron significativamente mayores en los ganglios basales (1,8 ± 1,0 mmol/kg) y el tálamo (1,9 ± 1,3 mmol/kg) que en los casos leves o normales (1,0 ± 0,3 mmol/kg; $p < 0,001$), alcanzando valores de hasta 2,0 a 2,3 mmol/kg en el patrón de lesión profundo tipo ganglios basales-tálamo. Tras el recalentamiento (156 horas de vida), el lactato cerebral mostró una disminución parcial en los casos moderados o severos (de 1,49 [1,0 a 2,54] a 1,3 [0,97 a 1, 9] mmol/kg; $p = 0,028$), pero permaneció por encima de los valores normales, mientras que en los casos leves se observó un incremento discreto (de 1,00 [0,83 a 1,2] a

1,20 [0,94 a 1,33] mmol/kg; p = 0,005).Los autores concluyen que la elevación del lactato cerebral ≥ 2 mmol/kg en los ganglios basales o el tálamo, y su persistencia después del recalentamiento, representa un indicador temprano de lesión neurometabólica cerebral en neonatos con asfixia perinatal tratados con HT. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no hay grupo de control, se parte del desenlace y aunque se identifican posibles variables de confusión dentro de los criterios de exclusión no hay claridad sobre los métodos empleados para su identificación y control.

Sijens y col. (2017) (38), realizaron un estudio retrospectivo en 35 recién nacidos a término (edad gestacional media 39 ± 1,4 semanas; peso 3 446 ± 616 g) con EHI tratados con HT. La $^{1}$H-MRS se efectuó en promedio a los 6 ± 1,8 días (rango 3 a 13), tras el recalentamiento. Se evaluaron metabolitos en sustancia blanca (WM) y sustancia gris (GM) y su correlación con *Bayley Scales of Infant Development*, tercera edición (BSID-III). En el estudio no encontraron diferencias en los metabolitos de la sustancia blanca entre los grupos comparados, tales como los de desarrollo normal, con discapacidad leve y fallecidos por causa neurológica aguda. Sin embargo, en la sustancia gris observaron una pequeña reducción del N-acetil aspartato (NAA) en los neonatos fallecidos (22 ± 4 %) en comparación con aquellos con desarrollo normal (26 ± 3 %, p = 0,017), lo que sugiere daño neuronal agudo y pérdida metabólica temprana. Los valores de colina (Cho) y creatina fueron similares entre grupos, aunque se evidenció una correlación positiva entre la Cr en sustancia blanca y el puntaje motor grueso del BSID-III (r: 0,58; p = 0,02), y una correlación negativa moderada entre la Cho en sustancia gris y dicho dominio motor (r: –0,45; p = 0,19). Los autores concluyen que un NAA en sustancia gris inferior al 23 a 24 % constituye un marcador metabólico temprano de daño neurológico agudo y de riesgo de mortalidad intrahospitalaria en recién nacidos con AP tratados con HT.

La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no mencionan cómo se realizó la selección de pacientes y si se evitaron exclusiones inapropiadas en el estudio, tampoco todos los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia.

#### 5.1.3.3.3 Recién nacidos con EHI tratados con hipotermia terapéutica

*Imágenes*

- *Electroencefalografía ampliada*

Skranes y col. (2017) (39), realizaron un estudio prospectivo cuyo objetivo fue evaluar el valor diagnóstico temprano del aEEG en la identificación de complicaciones neurológicas agudas intrahospitalarias, como crisis epilépticas, disfunción cerebral persistente o lesión estructural. Se incluyeron 47 recién nacidos a término (≥ 36 semanas) con EHI tratados con HT (33,5 °C/72 horas) en Oslo, cuyo objetivo fue evaluar el valor diagnóstico temprano del aEEG en la identificación de complicaciones neurológicas agudas intrahospitalarias, como crisis epilépticas, disfunción cerebral persistente o lesión estructural.

Se registró aEEG de forma continua desde el inicio de la HT hasta el final del recalentamiento (78–84 horas), clasificando el trazado en continuo normal, discontinuo o severamente anormal. Reportaron que el aEEG fue un marcador pronóstico temprano de complicaciones neurológicas en recién nacidos con EHI tratados con HT. Los neonatos con trazado severamente anormal presentaron crisis epilépticas en el 100 % de los casos, frente a 50 % en los patrones discontinuos y 7 % en los continuos normales. El tiempo hasta la normalización del trazado fue significativamente mayor en los pacientes con desenlace desfavorable (mediana 58,5 horas en comparación con 18 horas; p = 0,03), y la persistencia de un patrón discontinuo o deprimido más allá de 48–60 horas se

asoció con una mayor carga lesional en la resonancia magnética (p < 0,05) y peor evolución neurológica.

En los análisis multivariados, tanto la normalización del trazado como la puntuación de lesión en RM se mantuvieron como predictores independientes del desenlace: cada 10 h adicionales de la normalización del trazado redujeron el puntaje motor BSID-III en 6,4 puntos y cada punto de aumento en la lesión por RM disminuyó el puntaje cognitivo en 3,4 puntos (p < 0,001). El aEEG continuo es una herramienta no invasiva y sensible para la detección temprana de crisis epilépticas, daño cortical progresivo y disfunción encefálica persistente, y que un patrón severamente anormal, la ausencia de normalización eléctrica antes de las 48–50 horas o una normalización del trazado > 50 horas deben considerarse criterios de alarma temprana para orientar la monitorización y el manejo intensivo. La certeza en la evidencia fue moderada debido a que se hizo una adecuada selección de pacientes, se especifica la prueba índice y de referencia, con un flujo de pacientes y tiempo adecuado.

Basti y col. (2021) (40) realizaron un estudio de cohorte prospectivo con el objetivo de evaluar la relación entre carga convulsiva en aEEG y resultado neurológico, y el valor del patrón de fondo a 48 h como estratificador de riesgo en RN con EHI tratados con HT. Se incluyeron a 30 RN a término con EHI moderada–severa, todos con aEEG continuo ≥ 72 h y RM en ≤ 4 semanas. Evidencian la importancia de incluir un aEEG continuo 0–72 h para detectar crisis y usar patrón de fondo a 48 horas más carga convulsiva como marcadores tempranos de complicaciones neurológicas intrahospitalario, detectando crisis por aEEG en 24/30 (80 %). El patrón de fondo a 48 horas anormal: 7/7 (100 %) en el grupo con desenlace anormal en comparación con 0/23 (0 %) en el grupo con desenlace normal (p < 0,05). Carga convulsiva alta: 6/7 en comparación con 2/23; asociada a peor desenlace (p < 0,05; en multivariado

OR: 60,45; p < 0,05). Tiempo a trazo normal aEEG, mediana de 583 h, rango: 298 a 1 668 en comparación con 13 h, rango: 10 a 24 (p < 0,05). La certeza en la evidencia fue muy baja debido a la incertidumbre en la identificación y el control de factores de confusión (por ejemplo, variaciones en la gravedad inicial, manejo anticonvulsivo o características perinatales), así como a limitaciones en la medición de la exposición, dado que el aEEG utilizado fue monocanal y puede subestimar la carga real de crisis. Aunque la medición del desenlace fue válida y el seguimiento adecuado, las limitaciones anteriores reducen la confianza en la estimación del efecto.

Shany y col. (2019) (41) realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con el objetivo de correlacionar aEEG con RM de cerebro temprana en RN con EHI bajo HT. Se incluyeron a 32 RN ≥ 35 semanas con EHI moderada/severa; 27 (84 %) sobrevivieron; RM de cerebro antes del alta. Mencionan que en el aEEG de fondo deprimido en D3–D4 y/o inicio de Ciclaje sueño–vigilia >D4–5 =positivo para detección temprana de complicación neurológica (lesión cerebral probable en RM de cerebro), pero no usarlo en solitario para decisiones clínicas. Evidenciando un aEEG deprimido en D3–D4: mayor severidad en RM de cerebro (p < 0,01) y ciclaje sueño–vigilia tardío (aparece >D4–5): peor puntuación de RM de cerebro. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no identifica ni controla factores de confusión clave, como variabilidad clínica, severidad neurológica inicial o diferencias en tiempos de medición, y utiliza únicamente análisis bivariado sin ajuste multivariado. Aun así, los desenlaces y la exposición están bien medidos y el entorno clínico está claramente descrito

Sewell y col. (2018) (42) realizaron un estudio de cohorte prospectivo con el objetivo de evaluar si la evolución continua del patrón de fondo en el aEEG predice mejor los desenlaces neurológicos adversos (muerte o lesión cerebral severa) que la evaluación en puntos de tiempo fijos. Se incluyeron a 80 recién

nacidos a término con EHI tratados con HT, en ≥ 35 semanas, peso ≥ 1 800 g, pH < 7 o base déficit > 15, Apgar bajo, o evento centinela perinatal. Evidenciaron que, entre los 24 pacientes con desenlace adverso, se observó un aEEG persistentemente severo o sin normalizar durante la HT en 20/24 (83 %), no alcanzar fondo discontinuo antes de las 15,5 horas en 19/24 (79 %), no mostrar ciclos sueño–vigilia antes de 45,5 horas en 18/24 (75 %), no lograr normalización del patrón antes de 78 horas en 21/24 (88 %). En contraste, solo 7/56 (12 %) de los neonatos con desenlace favorable tuvieron estas alteraciones. Las Curvas ROC para predecir lesión cerebral severa o muerte: TTDC (tiempo hasta fondo discontinuo): AUC 0,74, p = 0,001, TTC (tiempo hasta aparición de ciclos): AUC: 0,67, p < 0,05, TTN (tiempo hasta normalización del fondo): AUC: 0,73, p = 0,001. El criterio combinado (TTDC > 15,5 h + TTC > 45,5 h + TTN > 78 h) tuvo una sensibilidad: 75 % (detectó 18 de 24 neonatos con desenlace adverso), especificidad: 73 % (correctamente negativos en 41 de 56 con desenlace favorable). Razón de verosimilitud positiva ($LR^+$): 35,4 (p < 0,001) lo que indica una alta capacidad predictiva del aEEG evolutivo para detectar complicación neurológica aguda (lesión cerebral o muerte). La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que la clasificación de los expuestos se hizo a partir de la severidad de la HIE y no hay grupo de control.

- *Electroencefalografía continua (cEEG)*

Walker y col. (2022) (43) realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de confirmar que el fondo del EEG puede usarse para predecir el momento y la presencia de convulsiones neonatales en neonatos con EHI sometidos a HT, y determinar si los hallazgos del SHU predicen aún más el riesgo de convulsiones en esta población. Se incluyeron a 126 neonatos sometidos a HT y cEEG. Demostraron que la realización de cEEG y ecografía craneal durante las primeras 24 horas permitió detectar convulsiones en 38 (30 %) neonatos, 33 (87 %) de

los cuales convulsionaron dentro de las primeras 24 horas de la monitorización cEEG. Se clasificó el fondo del EEG y se demostró que el 90 % de los neonatos con convulsiones tenían un fondo moderadamente/marcadamente anormal frente al 33 % de los neonatos que no convulsionaron (p < 0,0001). Ningún neonato con un fondo de EEG normal/levemente anormal y una ecografía normal (0/25) experimentó convulsiones en contraste con el 60 % (24/40) de los neonatos con un fondo de EEG anormal y un EHU anormal (p < 0,0001). La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión, no se menciona si estaban los participantes libres del resultado al comienzo del estudio y no fue claro si se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto.

- *Potencia total del EEG (PTE) y patrones aEEG*

Jain y col. (2017) (44), realizaron un estudio de cohorte retrospectiva en St. Louis Children's Hospital (EE. UU.) cuyo objetivo fue evaluar la PTE y patrones de aEEG como predictores tempranos de lesión cerebral moderada-severa en EHI bajo HT. Se incluyeron 78 neonatos con EEG continuo desde primeras horas de vida; PTE calculado en la primera hora libre de artefactos (edad media 8,9 horas) y correlacionado con RM de los días 7 y 14.

Reportaron que el PTE medido durante la primera hora libre de artefactos fue significativamente menor en los recién nacidos con lesión cerebral moderada o severa en la resonancia magnética (7,5 μV² (IQR 1,1 a 19) en comparación con 40,8 μV² (22 a 138); p < 0,001). Un PTE < 10 μV² predijo lesión cerebral moderada-severa con sensibilidad de 90,9 %, especificidad de 98,2 %, VPP de 91,7 %, VPN de 83,3 % y un OR: 55 (IC 95 %: 6,4 a 470), mientras que un PTE < 20 μV² mostró una sensibilidad de 77,3 %, especificidad de 78,6 % y OR: 12,5 (IC 95 %: 3,8 a 40,7). En comparación, los patrones severamente

anormales del aEEG (burst-suppression o trazado plano) presentaron menor capacidad discriminativa (sensibilidad 57,9 %, especificidad 82,1 %, OR: 6,3 (IC 95 %: 2,0 a 19,8)). La capacidad predictiva del PTE se mantuvo estable durante las primeras 24 horas de HT, alcanzando 100 % de especificidad a las 6 horas, 92,8 % a las 12 horas y 89,8 % a las 24 horas.

Durante la hospitalización se registraron crisis epilépticas en 29 % y estatus epiléptico en 14 %, sin modificar la asociación entre el PTE inicial y el grado de lesión cerebral. Los resultados indicaron que un PTE bajo (< 10 $\mu V^2$) durante las primeras 24 horas de HT constituye un biomarcador electrofisiológico temprano de daño neurológico agudo, capaz de identificar neonatos con alto riesgo de lesión estructural severa o crisis eléctricas antes de la aparición de signos clínicos o alteraciones visibles en la RM. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no mencionan cómo se realizó la selección de pacientes y si se evitaron exclusiones inapropiadas en el estudio, tampoco todos los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia.

- *aEEG + espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS)*

Goeral y col. (2016) (45) realizaron un estudio de cohorte prospectiva cuyo objetivo fue evaluar la capacidad predictiva de parámetros individuales y combinados de la aEEG y la oximetría cerebral regional mediante la NIRS para detectar complicaciones neurológicas agudas y predecir daño cerebral. Se incluyeron 32 recién nacidos ≥ 36 semanas con EHI grado II tratados con HT (Austria). Se aplicó aEEG continuo (P3–P4) y NIRS desde las primeras 6 hasta 102 horas, analizando cada 6 horas el patrón de fondo, ciclo sueño-vigilia y convulsiones. Se integraron puntuaciones combinadas [(patrón de fondo + crisis) × saturación cerebral] y se comparó con RM al día 8.

Reportaron que 10 de los 32 recién nacidos (31 %) con EHI grado II tratados con HT terapéutica presentaron lesión cerebral aguda en la RM de cerebro. En este grupo se observaron más convulsiones (60 % en comparación con 22,7 %; p = 0,041), menor proporción de trazos normales (33,9 % en comparación con 59,9 %) y mayor tiempo hasta la normalización del patrón de fondo (60 horas en comparación con 35 horas). Los modelos combinados de aEEG y NIRS, en particular (patrón de fondo + crisis) × saturación cerebral, mostraron la mayor capacidad predictiva, con AUC: 0,79 a 0,85, sensibilidad de 87,5 a 90 % y especificidad de 72,7 a 90,5 %, destacando su mejor rendimiento entre las 18 y 60 horas de HT. Los hallazgos identificaron criterios electrofisiológicos y metabólicos de detección temprana, entre ellos: convulsiones electrográficas, ausencia o maduración tardía del ciclo sueño-vigilia, retardo en la normalización del patrón de fondo (> 60 h) y disminución de la saturación cerebral regional o su combinación. Estas variables se asociaron significativamente con daño cerebral agudo y alteraciones metabólicas detectadas por RM de cerebro. Los autores concluyeron que el monitoreo combinado aEEG + NIRS durante las primeras 102 horas de vida, especialmente entre las 18 y 60 horas, permite una detección oportuna de disfunción cerebral intrahospitalaria, antes de que las lesiones sean evidentes en neuroimagen (45). La certeza en la evidencia fue baja debido a la falta de confirmación de un muestreo consecutivo y el umbral óptimo se determinó a partir de los datos (data-driven), lo que puede llevar a una sobrestimación del rendimiento de la prueba en la muestra estudiada.

- *DW-MRI y $^{1}$H-MRS*

Alderliesten y col. (2016) (46), realizaron un estudio de cohorte retrospectiva cuyo objetivo fue evaluar DW-MRI y $^{1}$H-MRS en la primera semana, con regiones de interés en ganglios basales y tálamos para ADC y cociente lactato/N-acetil aspartato (Lac/NAA). Se incluyeron 88 recién nacidos a término (≥ 36 semanas)

con asfixia perinatal tratados con HT en Utrecht (2008–2013), los desenlaces medidos fueron las muerte o discapacidad neurológica. Reportaron que los recién nacidos con desenlace neurológico adverso (muerte o discapacidad) presentaron valores significativamente más bajos del coeficiente de difusión aparente en los ganglios basales (870 ± 169 × $10^{-6}$ $mm^2/s$) y tálamos (< 871 × $10^{-6}$ $mm^2/s$) en comparación con los lactantes con evolución normal (1097 ± 66 × $10^{-6}$ $mm^2/s$; $p < 0,001$). Además, se observó un incremento del cociente lactato/N-acetil aspartato (Lac/NAA > 0,40), indicador de alteración metabólica neuronal y daño cerebral severo. El análisis ROC mostró una AUC de 0,89 para el coeficiente de difusión aparente de ganglios basales, 0,86 para el coeficiente de difusión aparente talámico y 0,89 para el Lac/NAA, lo que refleja capacidad discriminativa para predecir complicaciones neurológicas agudas y mortalidad temprana. Los criterios diagnósticos propuestos incluyeron una reducción del coeficiente de difusión aparente en ganglios basales (< 974 × $10^{-6}$ $mm^2/s$) o tálamos (<871 × $10^{-6}$ $mm^2/s$) y un Lac/NAA > 0,40, solos o combinados, todos asociados con mayor riesgo de daño cerebral y desenlace desfavorable. La combinación de DW-MRI y $^1$H-MRS durante la primera semana de vida parece permitir una detección temprana de lesiones estructurales y metabólicas en neonatos con asfixia perinatal tratados con HT. La certeza en la evidencia fue muy baja debido al tipo de estudio sin grupo de comparación, sin ser claro el cegamiento en las pruebas.

Con la información recolectada se realizó el algoritmo (Algoritmo 5-2 Identificación de complicaciones neurológicas) en asfixia neonatal con y sin EHI.

### 5.1.3.4 5.1.4.3 Diagnóstico de complicaciones agudas renales

#### 5.1.3.4.1 Asfixia Perinatal

*Monitorización seriada temprana del gasto urinario, urea y creatinina*

Zhang y col. (2020) (65), desarrollaron en China (desde el año 2014 hasta el año 2018) un estudio retrospectivo de casos y controles con 128 recién nacidos pretérmino tardío (64 con asfixia perinatal y 64 controles emparejados por edad gestacional). Durante las primeras 24 horas, se compararon la depuración estimada de creatinina (eCCI), la urea, los niveles de creatinina sérica (SCr) y el gasto urinario.

Los neonatos que padecieron asfixia presentaron una SCr superior (85,0 frente a 69,7 µmol/L; $p < 0,001$) y una eCCI inferior (14,5 frente a 18,0 mL/min/1,73 m²; $p < 0,001$). El porcentaje de los casos con SCr ≥ 133 µmol/L, eCCI ≤ 16 mL/min/1,73 m² y gasto urinario < 1 mL/kg/h fue del 10,9 %, el 62,5 % y el 20,3 %, respectivamente. La asfixia estuvo relacionada de manera relevante con eCCI menor a 16 mL/min/1.73 m² (OR: 2,83; IC 95 %: 1,21 a 6,61; $p = 0,016$). El gasto urinario fue más elevado en los pretérminos con inmadurez extrema (2,01 en comparación con 1,66 mL/kg/h; $p = 0,045$).

El estudio recomienda realizar dentro de las primeras 24 horas después de la asfixia, la valoración del SCr y la eCCI. Ante la presencia de un valor de eCCI < 16 mL/min/1,73 m² o uno de SCr mayor a 133 µmol/L, deben activarse las medidas para prevenir la LRA en los neonatos prematuros vulnerables, teniendo en cuenta el monitoreo de líquidos y la modificación de los medicamentos renales. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que el estudio no controló adecuadamente los factores de confusión (p. ej., modo de parto,

complicaciones perinatales, sepsis, inestabilidad hemodinámica), ya que solo realizó análisis univariado sin ajuste multivariado.

*Medición de Cys-C sérica dentro de las primeras 24 h*

Zhang y col. (2019) (66), realizaron en China un estudio retrospectivo en 122 recién nacidos (62 con EHI y 60 controles sanos). El propósito fue evaluar como marcador de lesión renal temprana los cambios de cistatina C sérica (Cys-C). Los niveles de Cys-C fueron significativamente más elevados en los neonatos con EHI (2,29 ± 0,47 mg/L) en relación con los controles (1,28 ± 0,26 mg/L; p < 0,001), con correlación positiva con la gravedad según Sarnat (r: 0,84, p < 0,001). El área bajo la curva ROC para Cys-C en la predicción de EHI severa fue 0,93 (IC 95 %: 0,87 a 0,98), con un punto de corte óptimo de 2,0 mg/L (sensibilidad 91,2 %, especificidad 88,3 %). No se evidenciaron diferencias significativas entre grupos, en los niveles de creatinina sérica.

Por lo tanto, en neonatos con sospecha de EHI medir dentro de las primeras 24 horas, la Cys-C sérica considerando valores ≥ 2,0 mg/L como un posible marcador temprano de lesión renal severa y activador de la ruta de monitorización renal intensiva y del ajuste de líquidos y nefrotóxicos. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que incluyen el uso de un diseño caso–control, que tiende a sobreestimar la sensibilidad y la especificidad de las pruebas diagnósticas; la utilización de umbrales diagnósticos no preespecificados, derivados de análisis ROC post hoc; y la ausencia de información sobre el cegamiento tanto en la interpretación de las pruebas índice como del estándar de referencia, lo que incrementa la posibilidad de sesgo de clasificación.

#### 5.1.3.4.2 Asfixia Neonatal con encefalopatía hipóxico-isquémica

*Lactato inicial con monitoreo de diuresis y valoración seriada de gases arteriales*

Zhang y col. (2024) (67), desarrollaron en China (entre 2019 y 2022) un estudio retrospectivo con 293 recién nacidos a término con asfixia perinatal hospitalizados. En las primeras 24 horas después del nacimiento, se examinó la evaluación entre el lactato arterial inicial (captado entre media hora y una hora después de nacer) y la existencia de oliguria (< 1 mL/kg/h). El 43,3 % mostró oliguria, con una diuresis media de 0,65 ml/kg/h en comparación con 1,46 ml/kg/h en los controles.

En el análisis multivariado, el lactato fue un predictor independiente de oliguria (p = 0,01; OR: 1,19; IC 95 %: 1,04 a 1,35), con un nivel moderado de capacidad discriminadora (AUC: 0,62). Un punto de corte de ≥ 8,15 mmol/L mostró una sensibilidad del 59,3 %, una especificidad del 78,3 % y un valor predictivo negativo del 63,9 %. Se observó que los lactatos altos estaban relacionados con una frecuencia más alta de oliguria (59,3 % frente a 36,1 %), LRA (12,1 % frente a 5,2 %) y asfixia severa (19,8 % frente a 2,0 %).

Para evitar la progresión a LRA, el estudio recomienda que, después de la reanimación horas, si el lactato arterial es ≥ 8,15 mmol/L, se controle rigurosamente el gasto urinario durante las primeras 24 horas, se modifiquen los líquidos y electrolitos con prontitud y se monitorice tempranamente la función renal. La certeza en la evidencia fue baja debido a que no se reporta un umbral preespecificado, no es claro si la prueba índice se interpretó sin conocer la estándar de referencia, adicionalmente no es clara la temporalidad entre la toma de las pruebas.

*Monitorización diuresis, electrolitos séricos, urea y creatinina*

Shrikhande y col. (2016) (68), desarrollaron en India un estudio prospectivo observacional con 152 recién nacidos asfixiados ingresados en la UCIN del *Pravara Institute of Medical Sciences, Maharashtra*, con el fin de determinar la incidencia de insuficiencia renal en la asfixia neonatal por medio de la evaluación de la diuresis, creatinina sérica, urea sanguínea y depuración de creatinina.

Se detectó en el 64 % de los neonatos asfixiados una afectación renal. El resultado más frecuente fue el incremento de creatinina sérica (64 %), así mismo el de oliguria (22 %) y finalmente la elevación de urea (17 %). Al tercer día, la creatinina media alcanzó 1,60 ± 0,48 mg/dl y hacia el día 14 se normalizó (0,55 ± 0,12 mg/dl). La depuración de creatinina fue inferior al tercer día (13,50 ± 2,12 ml/min/1,73 m²) y se elevó progresivamente hasta 39,23 ± 3,42 ml/min/1,73 m² al día 14. Los días 1 y 3, los valores de urea fueron significativamente altos (86,9 ± 16,6 mg/dl y 63,5 ± 9,3 mg/dl, respectivamente). De acuerdo con los hallazgos, la insuficiencia renal aguda es una complicación usual en la asfixia neonatal y los niveles de creatinina y urea durante los primeros tres días son de utilidad para el diagnóstico y el pronóstico. Por lo tanto, es posible que Incluir la valoración renal temprana (diuresis, urea, creatinina y depuración) en neonatos que presenten Apgar ≤ 7 o pH < 7,2, con el fin de detectar disfunción renal y activar las medidas de soporte intensivo y de prevención de daño irreversible (68). La certeza en la evidencia fue baja debido al tipo de estudio y la falta de claridad sobre ajustes estadísticos post exclusión.

Shrestha y col. (2020) (69), desarrollaron en Nepal un estudio transversal en 90 neonatos de cuidados intensivos con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica para determinar la prevalencia de LRA y sus factores asociados. Los

criterios KDIGO (un incremento de creatinina de al menos 0,3 mg/dL o una disminución del gasto urinario inferior a 1 mL/kg/h) se utilizaron para diagnosticar la LRA. La prevalencia de LRA fue del 36,7 % (n = 33), con una diferencia significativa en EHI moderada y severa (p < 0,05). La media de creatinina sérica en el grupo con LRA fue 1,34 ± 0,24 mg/dL, mientras que en el grupo sin LRA alcanzó solo 0,78 ± 0,18 mg/dL (p < 0,001).

Es así como, en las primeras 24 horas después de la admisión, se deberían realizar pruebas de creatinina sérica y gasto urinario, y que estas se repitan a las 48 horas. Si se detecta IRA (creatinina ≥ 1,2 mg/dL o diuresis < 1 mL/kg/h), debe activar el protocolo de soporte renal (ajuste del volumen y los medicamentos, evitar nefrotóxicos y vigilancia constante). La certeza en la evidencia fue muy baja debido a una definición incompleta de la exposición (asfixia e HIE), mediciones poco estandarizadas del desenlace renal (creatinina influida por factores maternos, diuresis estimada por pañales), ausencia total de identificación y control de factores de confusión, y la utilización de análisis únicamente bivariado. Aunque describe de forma adecuada a la población y aplica métodos estadísticos básicos correctos, las limitaciones metodológicas reducen la validez interna del estudio.

Başţuğ y col. (2021) (70), llevaron a cabo en Turquía un estudio prospectivo en 59 recién nacidos ≥36 semanas (38 con EHI tratados con HT y 21 controles sanos). La excreción tubular de fósforo (P), magnesio (Mg) y calcio (Ca) fue analizada durante las primeras 72 horas de vida, a través de mediciones en orina y en sueño a las 24, 48 y 72. Los niveles de Ca en suero fueron mucho más bajos en los pacientes con EHI (8,3 ± 0,8 mg/dL frente a 9,2 ± 0,3 mg/dL; p < 0,001), mientras que los de P fueron más altos a las 48 y 72 horas (6,5 ± 1,5 mg/dL frente a 5,1 ± 0,5 mg/dL; p < 0,01). En el grupo EHI, la excreción fraccional de calcio (FeCa) y magnesio (FeMg) a las 24 horas, así como la de

fósforo (FeP) a las 48-72 horas, resultó ser considerablemente mayor (p < 0,05). En el 36,8 % de los casos se observó hipocalcemia y en el 13 %, hipomagnesemia; ambos grupos necesitaron suplementación intravenosa. Los resultados evidenciaron que la disfunción tubular favorece los trastornos electrolíticos durante la HT. Durante la HT, se podría llevar a cabo un seguimiento en serie (24 a 72 h) de los niveles séricos y urinarios de Ca, Mg y P. Además, si el nivel de Ca es inferior a 8 mg/dL o el de Mg es menor a 1,6 mg/dL, se sugiere iniciar la suplementación intravenosa con Ca (29 a 36 mg/kg/día) y Mg (60 mg/kg/día). (68) La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no mencionan factores de confusión, ni se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión, sin mencionar si los participantes estaban libres del resultado al inicio y no mencionan las estrategias en el seguimiento incompleto.

*Medición de sangre de cordón, medición de gases de cordón y electrolitos*

Bahatkar y col. (2021) (71), realizaron en India un estudio prospectivo observacional incluyendo 100 neonatos (50 asfixiados con EHI y 50 controles) nacidos entre 37–40 semanas, para establecer la concentración de glucosa, sodio, potasio y calcio, por lo que se estudiaron muestras sanguíneas del cordón umbilical justo después del parto. Los neonatos asfixiados tuvieron niveles de sodio (138,5 ± 2,5 en comparación con 130,5 ± 5,3 mmol/L; p < 0,0001), calcio (9,66 ± 0,53 en comparación con 8,96 ± 1,08 mg/dL; p = 0,002) y glucosa (55,8 ± 10,1 en comparación con 43,7 ± 10,8). mg/dL; p = 0,004) que fueron significativamente más altos, pero no así el potasio (p = 0,16). Conforme a Sarnat, la hiponatremia, la hipocalcemia y la hipoglucemia guardan una valoración positiva con qué tan grave sea la asfixia. El síntoma más común fue la dificultad para respirar (100 %), seguido de una succión deficiente (64 %), hipotonía (22 %) y convulsiones (16 %). Se detectó la disfunción metabólica

mediante hiponatremia (Na < 134 mmol/L), hipocalcemia (Ca < 9 mg/dL) e hipoglucemia (glucosa < 45 mg/dL) en la sangre del cordón umbilical, observaciones que mostraron prevalencia con el grado de gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica según la clasificación de Sarnat, indicando un compromiso renal y endocrino temprano vinculado a la hipoxia.

El estudio recomienda tomar una muestra de sangre del cordón umbilical para medir electrolitos y glucosa. Esto posibilita que se active el protocolo de vigilancia intensiva y corrección temprana si se detecta Na < 134 mmol/L, Ca < 9 mg/dL o glucosa < 45 mg/dL. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que los grupos no fueron demostrados como comparables más allá de la presencia o ausencia de asfixia, no hubo emparejamiento, y el estudio no identificó ni controló factores de confusión relevantes, como condiciones maternas, complicaciones intraparto, variaciones en la reanimación, restricción del crecimiento o infecciones neonatales. Además, aunque las mediciones de laboratorio son objetivas, el estudio no reporta si el personal encargado del análisis estaba cegado al estado de caso/control, generando incertidumbre sobre este dominio, ya que JBI requiere evidencia explícita de cegamiento cuando es metodológicamente posible. El análisis estadístico se basa únicamente en comparaciones bivariadas, sin ajustes por factores de confusión, lo que limita la validez interna de las asociaciones observadas.

Yadav y col. (2018) (72), realizaron en India un estudio prospectivo en 250 neonatos a término (125 asfixiados con EHI y 125 controles, con el objetivo de evaluar electrolitos séricos, glucosa, función renal y gases arteriales en la AP. Los recién nacidos que sufrieron asfixia presentaron niveles de sodio ($p < 0,001$) y pH ($p < 0,001$) notablemente más bajos, así como niveles de urea y creatinina más elevados ($p < 0,001$).

Sarnat determinó que la severidad del EHI está correlacionada de manera lineal con la acidosis e hiponatremia. El 51,2 % mostró EHI leve, el 21,6 % moderado y el 5,6 % severa. En el 7,2 % de los casos, los valores promedio de creatinina fueron mayores a 1,2 mg/dL, mientras que en los controles fue del 0 %. Es así como, todos los recién nacidos con Apgar < 7 al minuto se les midan de inmediato los gases del cordón y electrolitos. Si la creatinina > 1,2 mg/dL, el pH < 7,15 o el Na < 134 mmol/L, es necesario activar el camino para una vigilancia metabólica intensiva, lo cual incluye la corrección de electrolitos, el control de diuresis y la supervisión de la función renal en las primeras 48 horas. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no fue claro si se interpretaron los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia, no se menciona que el umbral estaba preespecificado y no se menciona que interpretaron los resultados del estándar de referencia sin conocer los resultados de la prueba índice.

*Medición de la creatinina sérica seriada (días 1, 3, 5, 7) y factor de crecimiento epidérmico (EGF) urinario*

Gupta y col. (2016) (73), realizaron en Estados Unidos (entre 2008 y 2013) un estudio retrospectivo en 106 recién nacidos a término con EHI tratados con HT, con el propósito de evaluar un nuevo enfoque para LRA. Se hizo una comparación de la tasa de disminución de creatinina sérica (SCr) en la primera semana con los estándares KDIGO. Un 19 % de los casos mostraron una disminución lenta de la SCr (DReCrCl < 33-46 % a los días 3, 5 y 7), mientras que un 12 % presentó una lesión renal aguda según una definición neonatal establecida (grupo LRA-KDIGO) que incluye la estratificación de los cambios en los niveles de creatinina sérica y la producción de orina. Los dos grupos presentaron una necesidad más elevada de vasopresores, ventilación y duración de la estancia en el hospital (p < 0,05). Las proporciones de corte que se sugirieron fueron las

siguientes: 33 % o menos en el día 3,40 % o menos en el día 5 y 46 % o menos en el día 7, con sensibilidades del 90 al 93% y especificidades del 78 al 88 %. El EGF urinario ≤ 1,75 pg/mL presentó una sensibilidad del 70 % y una especificidad del 75 %.

El estudio recomienda realizar un seguimiento de la creatinina sérica en serie (días 1, 3, 5 y 7) y del EGF urinario; si el descenso de SCr no excede los valores umbral o el EGF es menor o igual a 1,75 pg/mL, se debe activar la vía de sospecha para LRA neonatal (observación de diuresis, supervisión del balance hídrico y modificación de medicamentos nefrotóxicos). La certeza en la evidencia fue muy baja debido a la exclusión de pacientes que no sobrevivieron la primera semana de vida y la naturaleza retrospectiva del estudio, esta exclusión es crítica y puede introducir sesgo de verificación incompleta, ya que el desenlace (LRA grave) puede haber contribuido a la muerte, resultando en que la muestra no refleje la precisión en los casos más críticos.

Con la información recolectada se realizó el algoritmo (
Algoritmo 5-3 Identificación de complicaciones renales) en asfixia neonatal con y sin encefalopatía hipóxico-isquémica.

#### 5.1.3.5 Diagnóstico de complicaciones agudas hepáticas

##### 5.1.3.5.1 Asfixia perinatal con encefalopatía hipóxico -isquémica

*Evaluación seriada de enzimas hepáticas (AST y ALT) y bilirrubinas*

Behera y col. (2023) (74), realizaron en India (entre 2020 y 2022) un estudio de casos y controles con 200 neonatos a término (100 con AP con EHI y 100 controles). El objetivo del estudio fue determinar la hepatitis en neonatos con AP y comparar los niveles de marcadores hepáticos entre los grupos.

La incidencia de disfunción hepática en los neonatos con AP (56 %) fue mayor en comparación con el grupo control (6 %, $p < 0,001$), con punto de corte de 56,3 U/L, sensibilidad del 95,7 % y especificidad de 88,46 %. Los niveles de AST (212,4 ± 18,2 U/L) y ALT (119,6 ± 14,5 U/L) fueron significativamente más altos que en el grupo de control (AST: 48,3 ± 6,2 U/L; ALT: 33,7 ± 5,1 U/L; $p < 0,001$), de igual manera, los valores de bilirrubina total y directa ($p < 0,05$). En las enzimas hepáticas entre los grados moderado y severo de EHI, no se reportaron diferencias significativas. La disfunción hepática se definió por medio de la determinación sérica de aspartato transaminasa (AST), alanina transaminasa (ALT) y bilirrubina total y directa, con muestras a las 24 y 72 horas después del nacimiento. La evaluación seriada de enzimas hepáticas (AST y ALT) y bilirrubinas debe realizarse a las 24 y 72 horas de vida, para la detección temprana de disfunción hepática y su monitorización. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no se menciona que realizaron emparejamiento, ni mencionan los criterios de confusión, no es claro el período de exposición si fue significativo.

Wu y cols. (2018) (36), realizaron en Estados Unidos, un estudio prospectivo observacional con 52 neonatos con EHI tratados con HT (se analizaron 48; edad gestacional media 39 ± 1,8 semanas). El objetivo del estudio fue evaluar la frecuencia de disfunción multiorgánica, teniendo en cuenta la disfunción hepática. En 20 de 48 neonatos (41,6 %) se observó disfunción hepática, la cual se definió por elevación de transaminasas y bilirrubinas séricas.

No se identificaron diferencias en la frecuencia de alteración hepática entre los grupos ($p > 0,05$). La afectación hepática fue más común en los casos de EHI moderada y severa. Las complicaciones hepáticas se diagnosticaron de acuerdo con los valores de las enzimas hepáticas durante las primeras 72 horas de vida. Se consideró disfunción hepática cuando el AST estuvo por encima de 200 U/L y/o la ALT fue superior a 100 U/L. Estos parámetros reportan daño hepatocelular secundario a hipoxia o isquemia sistémica, que son frecuentes en el contexto de EHI. En el algoritmo diagnóstico, se sugiere realizar mediciones seriadas de AST y ALT durante la HT y posterior al calentamiento, asociando sus valores con el grado de encefalopatía y los resultados de neuroimagen. El estudio recomienda que, si después del periodo de reanimación las transaminasas se encuentran elevadas o acompañadas de alteraciones en la coagulación o bilirrubinas, se realice una valoración complementaria de la función hepática y del flujo portal, incorporando la apreciación dentro del entorno de daño multiorgánico. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no hay grupo de control, se parte del desenlace y aunque se identifican posibles variables de confusión dentro de los criterios de exclusión no hay claridad sobre los métodos empleados para su identificación y control.

Sharma y cols. (2016) (20), llevaron a cabo en India, un estudio observacional prospectivo, con el propósito de evaluar la frecuencia, tipo y gravedad de la disfunción multiorgánica en recién nacidos con AP. El estudio incluyó 50

neonatos a término con diagnóstico de AP con EHI (30 presentaron EHI moderada y 20 severa) en los que se evaluó el daño hepático.

Se identificó en el 42 % de los neonatos, compromiso hepático, con niveles séricos de AST, ALT y bilirrubina significativamente más altos ($p < 0,05$) comparados con los valores normales. La incidencia de alteración hepática incrementó proporcionalmente con la severidad de la EHI (leve: 13 %, moderada: 47 %, severa: 82 %), mostrando una relación directa entre el grado de encefalopatía y el daño hepático. Las complicaciones hepáticas en neonatos con AP se establecieron teniendo en cuenta la presencia de alteraciones en las pruebas de función hepática. Los criterios diagnósticos incluyeron niveles séricos de ALT > 50 U/L, AST > 140 U/L, ALP > 420 U/L, LDH > 580 U/L, proteínas totales < 4,5 g/dL, albúmina < 2,5 g/dL, tiempo de protrombina (PT) > 20 s, e INR > 1,2.

Todo neonato con asfixia moderada o severa (Apgar ≤ 7 a los 5 min) debe exponerse a una valoración seriada de las enzimas hepáticas (días 1, 3 y 10 de vida), acompañada con bilirrubina total/directa, albúmina y PT/INR, además una ecografía para descartar malformaciones de vías biliares o hepáticas, realizar estricta vigilancia y soporte metabólico y hemodinámico, en los casos con disfunción significativa. La certeza en la evidencia fue baja debido al tipo de estudio y la incertidumbre la falta de claridad sobre si la evaluación del resultado se hizo adecuada.

Con la información recolectada se realizó el algoritmo (
Algoritmo 5-4 Identificación de complicaciones hepáticas ) en recién nacidos con asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica.

### 5.1.3.6 Diagnóstico de complicaciones agudas hematológicas

#### 5.1.3.6.1 Asfixia perinatal con encefalopatía hipóxico-isquémica

*Biomarcadores bioquímicos para la detección de alteraciones* de la coagulación

Sweetman y col. (2019) (23) realizaron un estudio de cohorte prospectiva desarrollado en Irlanda, el cual incluyó 82 recién nacidos a término con antecedente de AP, el objetivo del estudio fue determinar las alteraciones de la coagulación en recién nacidos con encefalopatía neonatal secundaria a AP y su correlación con mortalidad, convulsiones, grado de NE (Sarnat) y anormalidades en resonancia magnética (Barkovich).

De la población incluida 39 recién nacidos recibieron HT. Reportaron que un tiempo de protrombina (PT) medido al día 2 mayor de 22 segundos se asoció con mortalidad (AUC: 0,98: p = 0,006). Un fibrinógeno bajo en el día 1 también se asoció con mortalidad (AUC: 0,95: p = 0,009), mientras que un fibrinógeno < 2 g/L al día 3 predijo anormalidades en la resonancia magnética cerebral (RM) (AUC: 0,73, p = 0,02). Un PT > 14 s en el día 2 se relacionó con EHI moderada a severa (grado II/III) (AUC: ≥ 0,80, p <0,002). Un tiempo parcial de tromboplastina activado (aPTT) mayor de 37 s al día 1 se asoció con la aparición de convulsiones (AUC: 0,65, p = 0,04). Los niveles de fibrinógeno fueron más bajos en los neonatos que recibieron HT (1,3 g/L frente a 1,8 g/L en controles, p = 0,001). Los marcadores de coagulación (PT, aPTT, fibrinógeno, plaquetas) son predictores tempranos y accesibles de severidad, convulsiones, lesión cerebral y mortalidad en recién nacidos con EHI. La certeza de la evidencia fue muy baja debido a la falta de claridad sobre el cegamiento en la interpretación de la prueba índice y de los estándares de referencia, así como por la ausencia de RM de cerebro en una proporción de recién nacidos.

*Biomarcadores bioquímicos para la detección de disfunción hepática (riesgo de coagulación)*

Sharma y col. (2016) (20) desarrollaron un estudio observacional prospectivo en la India que incluyó 50 recién nacidos con AP, este estudio evaluó la frecuencia, tipo y gravedad de la disfunción multiorgánica (Monitoreo diario de signos vitales, gasto urinario, estado neurológico, hemograma completo, urea, creatinina, bilirrubina, transaminasas, calcio sérico, glucosa, CK-MB y gasometría, Radiografía de tórax y ECG cuando fue necesario. Además, determinó la correlación entre la severidad de la asfixia (por Apgar y grado de EHI) y el número de órganos afectados. De los recién nacidos incluidos, 30 tuvieron asfixia moderada y 20 asfixia severa. Reportaron que la disfunción hematológica afectó al 32 % de los casos, probablemente en relación con coagulopatía o trombocitopenia secundaria a daño sistémico e hipoxia tisular.
Las complicaciones hematológicas asociadas a la asfixia se identificaron principalmente como alteraciones de la coagulación y signos de compromiso sintético/hepático con repercusión hematológica; los criterios que el trabajo usa para marcar disfunción hepática (y por ende riesgo de coagulopatía) fueron PT > 20 s e INR > 1,2 durante las primeras 72 h, junto con descenso en los valores de albúmina que en el grupo de asfixia severa fue de 2,93, 3,06 y 3,27 para el día 1,2 y 3 respectivamente, en el caso del grupo control los valores fueron de 3,24, 3,36 y 3,29 respectivamente. También se reportó una reducción en las proteínas totales con una diferencia marcada entre el grupo de asfixia severa en comparación con grupo control con 5,29 y 5,71 g/dL (día 1), 5,56 y 5,81 (día 2), 5,73 y 5,81 (día 3) respectivamente. La certeza en la evidencia fue baja debido al tipo de estudio y la incertidumbre la falta de claridad sobre si la evaluación del resultado se hizo adecuada.

Con la información recolectada se realizó el algoritmo (
Algoritmo 5-5 Identificación de complicaciones hematológicaspara la identificación en casos de sospecha de complicaciones hematológicas en recién nación con asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica.

### 5.1.3.7 5.1.4.6 Diagnóstico de complicaciones agudas metabólicas

#### 5.1.3.7.1 Asfixia perinatal

*Lactato sanguíneo – mediciones seriadas*

Simovic y col. (2015) (48), realizaron en Serbia un estudio observacional prospectivo, en el cual incluyeron n = 91 recién nacidos (55 con síndrome postasfíctico y EHI y 36 controles), con el fin de analizar el lactato capilar como predictor pronóstico para determinar EHI en casos tempranos de AP. Se concluyó, que el lactato medido en las primeras 6 h fue un marcador superior en los casos frente a controles (8,63 en comparación con 1,04 mmol/L, valor reportado en el estudio) y la hiperlactatemia se correlacionó con severidad clínica de EHI y peor pronóstico vital (p < 0,001 en la asociación con gravedad y desenlaces adversos). Los autores concluyen que la magnitud de la acidosis láctica refleja el grado de metabolismo anaerobio y riesgo de disfunción multiorgánica.

Se debe usar el lactato sanguíneo en la ventana temprana (1 a 6 h) como marcador pronóstico/metabólico: lactato > 8,7 mmol/L predice HIE grado II–III (sensibilidad 80 %, especificidad 82 %) y se debe activar evaluación de HIE moderada-severa (gasometría, Sarnat, monitorización neurológica, considerar HT si cumple criterios); si el lactato > 9,95 mmol/L predice mortalidad (sensibilidad: 75 %, especificidad: 74 %) y se debe escalar a cuidados intensivos

y vigilancia hemodinámica/metabólica de manera urgente. El estudio recomienda usar mediciones seriadas (más útil que una sola lectura aislada) para realizar el seguimiento de respuesta. La certeza en la evidencia fue baja debido al tipo de estudio y la incertidumbre sobre el cegamiento del personal de laboratorio.

Maher y cols. (2017) (60), desarrollaron en Egipto, un estudio observacional prospectivo de cohortes comparativas, con la participación de 60 recién nacidos a término (37 a 42 semanas) que fueron inscritos entre mayo y diciembre de 2016. El objetivo del estudio fue evaluar los niveles urinarios de Activina-A y su relación con la severidad del daño cerebral mediante IRM ponderada por difusión y seguimiento clínico. Los niveles de Activina-A urinaria fueron significativamente más altos en los neonatos con EHI moderada/severa (correlación positiva con la severidad clínica r: 0,89, p < 0,001). La determinación urinaria de Activina-A en la primera orina (día 1) halló HIE con un punto de corte de 0,08 mg/L (sensibilidad 98,2 %, especificidad 97,1 %), por lo que se sugiere usar como marcador metabólico temprano de lesión hipóxico-isquémica, el Activina-A. El estudio recomienda medir Activina-A en las primeras 24 h (y repetir a 48 a 72 h, según lo requiera la clínica) y ante valores ≥ 0,08 mg/L, de igual forma, priorizar neuroimagen con IRM-DWI (valor ADC ≤ 0,8 a 0,875 indica lesión severa) y realizar monitorización neurológica intensiva para determinar la terapia neuroprotectora y la vigilancia metabólica. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a la incertidumbre, los grupos se dividieron según la gravedad de la encefalopatía, sin que se mencione un tamaño de muestra para grupo, teniendo una diferencia en los tres grupos, no se mencionan factores de confusión, ni tampoco es claro el manejo del seguimiento incompleto.

*Electrolitos*

Yadav y col. (2018) (72) llevaron a cabo un estudio prospectivo comparativo de casos y controles en un hospital terciario en India (enero 2016 – julio 2017), incluyendo 250 recién nacidos a término (125 con AP y 125 controles sanos). Evaluaron y compararon niveles séricos de electrolitos, glucosa, función renal y gases arteriales, y correlacionaron estos parámetros con la severidad de la EHI, midiendo sodio, potasio, glucosa, urea, creatinina y pH para detectar alteraciones metabólicas tempranas. Los neonatos con asfixia tenían niveles de sodio significativamente más bajos que los controles (< 134 mEq/L en 47,1 % de casos en comparación con 12 % de controles). Respecto al potasio, reportaron que los niveles se encontraban dentro del rango normal, aunque tendieron a situarse en el límite superior en los neonatos con asfixia (72). La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no mencionan factores de confusión, en los resultados solo presentan graficas con proporciones sin mencionar en el apartado de resultados las correlaciones que mencionan ni presentan los valores de p.

*Gases arteriales*

En el estudio de Yadav y col. (2018) (72) la mayoría de los neonatos con asfixia presentaron acidemia significativa con valores entre 7,0 a 7,15 en 49,6 % de los casos y < 7,0 en el 5,6 %. La certeza en la evidencia fue muy baja como ya se mencionó en el párrafo anterior.

*Glucemia*

Yadav y col. (2018) (72) encontraron que, aunque los niveles de glucosa en sangre se mantuvieron dentro del rango normal, fueron inferiores en los recién nacidos con asfixia en comparación con los controles. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a lo mencionado previamente.

#### 5.1.3.7.2 Asfixia Neonatal con encefalopatía hipóxico-isquémica

*Gasometría arterial umbilical al nacimiento y controles seriados de glucosa, electrolitos y lactato*

Sharma y col. (2016) (20), desarrollaron en la India, un estudio observacional prospectivo que incluyó 50 recién nacidos con AP (30 con asfixia moderada y 20 con asfixia severa). Los resultados orientados en complicaciones metabólicas mostraron que el trastorno metabólico se manifestó en 26 % de los neonatos; también hubo aumento significativo de enzimas hepáticas, bilirrubina total y directa y alteraciones glucémicas (global $p < 0,05$). Las complicaciones metabólicas relacionadas con la asfixia perinatal fueron alteraciones del equilibrio ácido-base, hipoglucemia, hipocalcemia y acidosis metabólica, secundarias del daño tisular hipóxico y de la afectación multisistémica. Se deben valorar parámetros como pH < 7,0 en gasometría arterial, bicarbonato bajo, glucosa plasmática < 45 mg/dL y calcio sérico < 7 mg/dL.

El estudio recomienda iniciar con una gasometría arterial umbilical en el momento del nacimiento y posteriores controles seriados de glucosa, electrolitos y lactato (durante las primeras 24 a 48 horas). Adicionalmente, corregir de inmediato la acidosis o la hipoglucemia, supervisar ininterrumpidamente el equilibrio metabólico y si se presentan síntomas de descompensación

persistente, examinar el compromiso renal o hepático concomitante. La certeza en la evidencia fue baja debido al tipo de estudio y la incertidumbre la falta de claridad sobre si la evaluación del resultado se hizo adecuada.

*Electrolitos*

En una cohorte prospectiva realizada en India con 150 recién nacidos que presentaban asfixia perinatal y manifestaciones clínicas de encefalopatía, Acharya y col. (2020) (75) identificaron que las alteraciones electrolíticas —hiponatremia, hipocalcemia e hiperpotasemia— fueron significativamente más frecuentes en los neonatos con EHI de moderada a grave (grados II–III) en comparación con aquellos con EHI leve ($p < 0,01$). En particular, la hiponatremia se observó en 0 % de los casos con EHI grado I, 28 % en grado II y 34 % en grado III; la hipocalcemia en 10 %, 67 % y 41 %, respectivamente; y la hiperpotasemia en 11 %, 58 % y 39 %, de acuerdo con la severidad del cuadro. Por lo tanto, es importante la evaluación y corrección temprana de electrolitos como parte del manejo integral de la EHI. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no identifica ni controla factores de confusión relevantes para la asociación entre asfixia neonatal y alteraciones bioquímicas. Aunque la exposición y los desenlaces se midieron con métodos de laboratorio estandarizados y el seguimiento fue completo, el estudio no reporta si existió cegamiento en la medición de las pruebas, y su análisis estadístico se limita a comparaciones simples sin ajustes multivariados. Debido a estas limitaciones metodológicas, la certeza de las asociaciones observadas es moderada.

*Glucemia*

Sichula y col. (2024) (76) en Sudáfrica realizaron un estudio retrospectivo con 47 neonatos con EHI moderada o severa sometidos a HT. Reportaron que la hiperglucemia (> 8,3 mmol/L que equivale a > 149,4 mg/dL) en las primeras 12 horas de vida se asoció con mayor severidad de la encefalopatía (p = 0,007), menor puntaje de Apgar y mayor mortalidad neonatal (OR: 10; IC 95 %: 1 a 96; p = 0,045). La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que el estudio muestra un riesgo de sesgo alto, se clasifica como una cohorte, sin embargo, no tienen desde la metodología los dos grupos definidos, en los resultados los dividen según los resultados de glicemia en tres grupos sin que fueran comparables al tener un número diferente en cada grupo. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que el estudio muestra un riesgo de sesgo alto, se clasifica como una cohorte, sin embargo, no tienen desde la metodología los dos grupos definidos, en los resultados los dividen según los resultados de glicemia en tres grupos sin que fueran comparables al tener un número diferente en cada grupo.

A partir de la información recolectada se realizó el algoritmo 6 (más atrás

Algoritmo 5-6 Identificación en casos de sospecha de complicaciones metabólicas).

### 5.1.3.8 Hipertensión pulmonar

Shahidi y col. (2017) (17) desarrollaron un estudio de cohorte prospectiva realizado en Irán que incluyó 60 recién nacidos, en los que evaluó la frecuencia y tipo de complicaciones cardiovasculares de los neonatos a término con AP, a

través de seguimiento ecocardiográfico seriado. De la población incluida, 29 recién nacidos tenían AP y 31 eran controles sanos, Reportaron que la hipertensión pulmonar (HP) se presentó en el 76,9 % de los neonatos asfixiados frente al 23,1 % de los controles ($p < 0,001$), con OR de no presentar HP de 0,1 (IC 95 %: 0,03 a 0,35). Todos los casos de asfixia severa presentaron HP, y en los de asfixia moderada se observó en el 57 %. La HP se asoció significativamente con la presencia de conducto arterial permeable, regurgitación tricúspidea y disfunción diastólica ($p < 0,001$ en todos), indicando un componente hemodinámico relevante y una interrelación directa entre el aumento de la presión pulmonar y la alteración de la función cardíaca. Además, la diástole alterada y la disfunción sistólica ventricular se correlacionaron significativamente con la hipertensión pulmonar ($p = 0,002$ y $p < 0,001$, respectivamente). La certeza en la evidencia fue moderada debido a que se hizo una adecuada selección de pacientes, se especifica la prueba índice y de referencia, con un flujo de pacientes y tiempo adecuado.

#### 5.1.3.9 Detección de falla multisistémica

##### 5.1.3.9.1 Asfixia perinatal con encefalopatía hipóxico-isquémica

El estudio observacional prospectivo de Simovic y col (2015) (48), realizado en Serbia, evaluó el valor diagnóstico del lactato capilar como predictor temprano de disfunción multiorgánica en una cohorte de 91 recién nacidos a término, de los cuales 55 presentaban síndrome postasfíctico (EHI grados I–III según Sarnat) y 36 eran controles sanos. El lactato se midió dentro de las primeras 1–6 horas de vida mediante analizador GEM Premier 3 000 y se correlacionó con parámetros clínicos como Apgar, necesidad de ventilación y signos de afectación cardiovascular, neurológica y metabólica. Los resultados mostraron que los lactantes con EHI severa o signos clínicos de asfixia significativa presentaban

niveles de lactato significativamente más elevados que aquellos con EHI leve o controles con un umbral de lactato (valor de corte) de 8,7 mmol/l, sensibilidad del 80 %, especificidad del 82 %, VPP del 42,1 % y VPN del 93,7 % (área bajo la curva = 0,853; p < 0,0005), lo cual permitió identificar tempranamente a los neonatos con riesgo de desenlace neurológico o multiorgánico adverso. La certeza en la evidencia fue baja debido al tipo de estudio y la incertidumbre sobre el cegamiento del personal de laboratorio.

En el estudio de Basu (2017) (77), un análisis post hoc del ensayo clínico aleatorizado multicéntrico CoolCap Study realizado en Reino Unido, Estados Unidos y Nueva Zelanda, se evaluó el perfil glucémico temprano en 194 neonatos con EHI moderada o severa (Sarnat II–III) con edad gestacional ≥ 36 semanas. Los niveles de glucosa plasmática se midieron a las 0, 4, 8 y 12 horas después de la aleatorización, clasificando a los lactantes en hipoglucemia (< 40 mg/dL; < 2,2 mmol/L), normoglucemia (40 a 150 mg/dL; 2,2 a 8,3 mmol/L) e hiperglucemia (> 150 mg/dL; > 8,3 mmol/L). Los resultados mostraron que los neonatos hipoglucémicos presentaron la forma más severa de disfunción multiorgánica, con alteraciones significativas en pH, AST, creatinina, plaquetas y diuresis (p ≤ 0,005), lo que refleja un compromiso simultáneo de múltiples sistemas fisiológicos durante las primeras 12 horas de vida. El estudio concluyó que la hipoglucemia temprana se asocia con mayor severidad del daño sistémico, mientras que la hiperglucemia podría reflejar una mejor estabilidad fisiológica bajo HT. La certeza en la evidencia fue bajo debido a la incertidumbre sobre los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice y hubo una pérdida importante en el seguimiento de pacientes.

### 5.1.3.10 Eventos adversos leves

En los estudios incluidos no se mencionaron resultados sobre eventos adversos leves.

### 5.1.3.11 Eventos adversos moderados o severos

En los estudios incluidos no se mencionaron resultados sobre eventos adversos leves.

### 5.1.3.12 Mortalidad

*Escalas*

- *Puntuación de Apgar*

Sharma y col. (2016) (20) realizaron un estudio observacional prospectivo comparativo desarrollado en la India. El objetivo de este estudio fue determinar la correlación del puntaje de Apgar con la lesión hepática asfixiante y la mortalidad neonatal en recién nacidos moderada y gravemente asfixiados. Este estudio incluyó 50 recién nacidos con AP: 30 con asfixia moderada y 20 con asfixia severa. La correlación de la puntuación de Apgar en neonatos gravemente asfixiados en comparación con neonatos con puntuación de Apgar normal y neonatos moderadamente asfixiados para la mortalidad neonatal mostró una correlación significativa (OR: 2,23, IC 95 %: 1,42 a 3,04, p = 0,03 y OR: 1,87, IC 95 %: 1,64 a 2,02, p = 0,04, respectivamente), demostrando que la mortalidad neonatal mostró una buena correlación con la puntuación de Apgar.

La certeza en la evidencia fue baja debido al tipo de estudio y la incertidumbre la falta de claridad sobre si la evaluación del resultado se hizo adecuada.

*Biomarcadores*

- *Lactato sérico*

En el metaanálisis de la revisión sistemática de la literatura realizado por Matsushita y col. (2023) (28) reporta desenlaces de mortalidad con los niveles de lactato en neonatos a término con asfixia perinatal, seis estudios (n = 402) fueron incluidos en el metaanálisis, encontrándose que los niveles elevados de lactato se asocian con mortalidad (diferencia de medias estándar entre sobrevivientes y fallecidos: heterogeneidad considerable ($Tau^2$: 0,57; $Chi^2$: 28,25; gl: 5; $p < 0,0001$; $I^2$: 82 %). El estadístico Z fue de 2,86 ($p = 0,004$) (28). La certeza en la evidencia fue moderada debido al tipo de estudio, presenta incertidumbre con los resultados, teniendo una alta heterogeneidad en los estudios incluidos.

Authifa y col. (2025) (50), un estudio prospectivo realizado en Pakistán incluyó 100 neonatos con AP. Se investigó el valor del lactato sérico y el pH venoso como predictores de mortalidad neonatal. Los resultados mostraron que un lactato ≥ 10 mmol/L y un pH < 7,2 al ingreso se asociaron significativamente con muerte ($p < 0,05$). El lactato tuvo un AUC de 0,77 y el pH de 0,79, mostrando alta especificidad (sensibilidad: 59 % y especificidad: 88 % para el lactato y sensibilidad: 71 % y especificidad: 77 % para el pH). La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que el estudio presenta un riesgo de sesgos poco claro, no se describe claramente el método de reclutamiento de los pacientes, no se reporta un umbral preespecificado, no es claro si la prueba índice se interpretó sin conocer la estándar de referencia y viceversa, adicionalmente no es clara la temporalidad entre la toma de las pruebas.

Simovic y col. (2015) (48) en Serbia, realizaron un estudio prospectivo en Serbia con el objetivo de evaluar la utilidad del lactato sérico como marcador temprano de complicaciones agudas y mortalidad en recién nacidos con AP y EHI, incluyendo 55 neonatos a término con asfixia y 36 controles sanos, con muestras capilares en 1 a 6 horas de vida. Los criterios diagnósticos fueron Apgar < 4 al minuto y < 7 a los 5 minutos, acidosis metabólica (lactato > 3,7 mmol/L), signos clínicos de EHI (Sarnat) y presencia de convulsiones, hipotensión u oliguria. Un valor > 9,95 mmol/L (equivalente a > 179 mg/dL) predijo mortalidad con AUC de 0,797, sensibilidad del 75 % y especificidad del 74,3 %, lo que refuerza su valor como biomarcador accesible en entornos clínicos. La certeza en la evidencia fue baja debido al tipo de estudio y la incertidumbre sobre el cegamiento del personal de laboratorio.

Terzić y col. (2022) (78) realizaron un estudio observacional en Bosnia, con el objetivo de analizar marcadores bioquímicos como posibles predictores de muerte antes del alta en recién nacidos enfriados por AP. Incluyeron 91 neonatos tratados con HT, se observó que lactato (promedio 18,0 mmol/L en los no sobrevivientes frente a 10,6 de los sobreviviente p = 0,002), AST (promedio 297 U/L en los no sobrevivientes frente a 133 de los sobreviviente p = 0,011), LDH (promedio 1629 U/L en los no sobrevivientes frente a 903 de los sobreviviente p = 0,006), INR (promedio 3.02 en los no sobrevivientes frente a 1,85 en los sobreviviente p = 0,001) y aPTT (promedio 78,4 segundos en los no sobrevivientes frente a 52,6 segundos en los sobreviviente p = 0,001) siendo resultados elevados dentro de las primeras 12 h de vida se asociaron con mayor mortalidad hospitalaria, sugiriendo que el perfil hepático y la coagulopatía temprana podrían ser marcadores de mal pronóstico. La certeza en la evidencia fue muy baja debido al tipo de estudio y la incertidumbre la falta de claridad sobre si la evaluación del resultado se hizo adecuada y la falta de reporte de intervalos de confianza.

- *Proteína Tau plasmática*

Li y col. (2023) (52), realizaron un estudio de cohorte prospectivo en China con el objetivo de investigar la correlación y la significación clínica entre un grupo de biomarcadores séricos (IL-6, LDH, proteína S100, NSE y GFAP) y el daño cerebral causado por la asfixia neonatal. Se incluyeron a 129 neonatos hospitalizados, 61 en el grupo sin asfixia (control) y 68 en el grupo con asfixia. Del grupo de Asfixia: 36 neonatos con asfixia con daño cerebral y 32 neonatos con asfixia sin daño cerebral. Los niveles elevados de Tau en los días 2 y 3 de TH se asociaron con muerte en la resonancia magnética (ORa: 1,06; IC 95 %: 1,03 a 1,09). La certeza en la evidencia fue muy baja debido a la incertidumbre, el estudio muestra un riesgo de sesgo alto, el estudio era de una sola cohorte de pacientes sin dividirlos desde el inicio en grupo expuesto y no expuesto, no mencionan los factores de confusión, ni tampoco es claro el manejo del seguimiento incompleto.

- *Proteína S100B y NSE*

Por su parte, Alshweki y col. (2017) (57) realizaron un estudio prospectivo observacional en España cuyo objetivo fue determinar el valor pronóstico a corto plazo de la proteína S100B urinaria en comparación con sus niveles séricos y con la NSE. Los pacientes se dividieron en dos grupos: grupo A (n = 13) con examen neurológico normal al alta y grupo B (n = 18) que fallecieron durante la hospitalización o presentaron examen neurológico anormal antes del egreso. Los niveles de S100B en orina, suero y NSE se midieron en los tres primeros días de vida, y se analizaron en relación con los hallazgos electroencefalográficos, de RM de cerebro y de tomografía por emisión de positrones (PET). Reportaron que los niveles de proteína S100B en orina fueron significativamente más altos en los recién nacidos con desenlace desfavorable (fallecimiento o examen neurológico

anormal) tanto el día 1 (10,58 ± 14,82 en comparación con 4,65 ± 9,16 µg/L; p = 0,031) como el día 2 (5,16 ± 7,63 en comparación con 0,88 ± 2,53 µg/L; p = 0,002). Niveles urinarios > 1,11 mg/L durante los días 1 y 2 predijeron mortalidad con 100 % de sensibilidad y 60 % de especificidad, con mejor desempeño que NSE y S100B sérica. La certeza en la evidencia fue moderada debido a que se hizo una adecuada selección de pacientes, se especifica la prueba índice y de referencia, con un flujo de pacientes y tiempo adecuado.

- *Activin-A urinario y DW-MRI*

Maher y col. (2017) (60), realizaron un estudio observacional prospectivo en el Hospital Universitario de Minia (Egipto) para evaluar Activin-A urinario y DW-MRI como marcadores tempranos de daño cerebral en EHI. Se incluyeron 60 neonatos a término (37 a 42 semanas), clasificados por severidad (leve, moderada, severa) y 15 controles sanos. Se midió Activin-A urinario en los tres primeros días y se realizó DW-MRI y se encontró que niveles > 0,08 mg/L al primer día se asociaron con mortalidad y con lesión cerebral en RM por difusión. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a la incertidumbre, los grupos se dividieron según la gravedad de la encefalopatía, sin que se mencione un tamaño de muestra para grupo, teniendo una diferencia en los tres grupos, no se mencionan factores de confusión, ni tampoco es claro el manejo del seguimiento incompleto. La certeza de la evidencia fue moderada debido al tipo de estudio sin encontrar incertidumbre en la selección de pacientes, las pruebas realizadas y los resultados.

- *Troponina I*

Kanmaz y col. (2023) (79) en Turquía, mediante un este estudio retrospectivo entre 2016 y 2018, con el objetivo de evaluar los niveles de troponina I, la CK-MB y la puntuación inotrópica (PI) en las primeras 6 h en pacientes con EHI y su asociación con la estadificación y la mortalidad por EHI. Se incluyeron a 195 neonatos con EHI, se encontró que ambos fueron predictores significativos de mortalidad, con AUC de 0,81 para troponina y 0,93 para IS, siendo este último un marcador hemodinámico potente. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que los grupos se dividieron según la gravedad de la encefalopatía, sin que se mencione un tamaño de muestra para grupo, teniendo una diferencia en los tres grupos, no se mencionan factores de confusión, ni tampoco es claro el manejo del seguimiento incompleto.

- *Coeficiente de difusión aparente y Relación Lac/NAA*

Alderliesten y col. (2016) (46), en un estudio longitudinal en Países Bajos cuyo objetivo fue estudiar la asociación entre la resonancia magnética ponderada por difusión y la espectroscopia de resonancia magnética de protones y el pronóstico tras la AP y la HT en lactantes con una edad gestacional ≥ 36 semanas. Se incluyeron a 88 neonatos cuando se realizó una RM dentro de los 7 días posteriores al nacimiento y se calcularon los valores del coeficiente de difusión aparente de los ganglios basales y el tálamo, así como las relaciones Lac/NAA. Se encontró que valores bajos del coeficiente de difusión aparente (< 0,8) y relaciones Lac/NAA > 0,39 en ganglios basales y tálamos se asociaron con muerte, con AUC de hasta 0.89. La certeza en la evidencia fue muy baja debido al tipo de estudio sin grupo de comparación, sin ser claro el cegamiento en las pruebas.

- *EEG y RM*

Jain y col. (2017) (44), en India, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo que evaluó la potencia total del EEG dentro de las primeras 9 h en neonatos con EHI sometidos a HT, los pacientes se sometieron a un estudio de video EEG convencional con montaje completo. 78 pacientes fueron incluidos, 56 presentaron lesiones leves o nulas en la RM, mientras que 22 presentaron lesiones moderadas o graves en la RM. Una potencia total del EEG < 10 $\mu V^2$ se asoció con lesión cerebral moderada-severa en RM. Aunque no midió directamente mortalidad, la lesión cerebral severa fue considerada un marcador sustituto. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no mencionan cómo se realizó la selección de pacientes y si se evitaron exclusiones inapropiadas en el estudio, tampoco todos los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia.

Goenka y col. (2018) (30) en un estudio observacional retrospectivo en Estados Unidos. Evaluaron a 68 neonatos con evidencia clínica de EHI para investigar la utilidad de la RM, la EEG y las puntuaciones de Apgar, individualmente y en combinación, como predictores del pronóstico y muerte. La combinación de puntuaciones de Apgar anormales, RM y EEG para predecir resultados adversos (muerte) tuvo una sensibilidad y especificidad del 100 % con un valor predictivo positivo del 100 %, en comparación con el 73 % (p = 0,2) para las puntuaciones de Apgar, el 71 % (p = 0,01) para las RM y el 56 % (p = 0,001) para los EEG. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que el estudio muestra un riesgo de sesgo alto, no se menciona en la metodología el grupo expuesto y no expuesto, los dividen en los resultados según entre los que sobrevivieron y fallecieron, sin que la exposición fuera similar, ni se identificaron los factores de confusión.

- *Doppler tisular*

Por otro lado, Sobeih y col. (2021) (80) en Egipto, realizaron un estudio observacional de casos y controles con 20 neonatos con asfixia perinatal (casos) y 20 neonatos sanos a término sin asfixia (controles) y se evaluó el valor diagnóstico de los parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica para predecir la mortalidad en neonatos con asfixia utilizando imágenes de Doppler tisular. Entre los parámetros Doppler de onda pulsada, los casos tuvieron valores estadísticamente significativamente menores (que denotan más disfunción diastólica) que los controles con respecto a la velocidad E mitral (p = 0,04) y la relación E/A mitral (onda E (que representa el flujo diastólico temprano) y velocidad máxima de la onda A (que representa el flujo diastólico tardío)) (p = 0,04). Respecto a la mortalidad el cociente E/A septal y del ventrículo derecho fueron significativamente menores (p = 0,012 y p = 0,025, respectivamente) entre los fallecidos. La relación E0/A0 del ventrículo izquierdo, la relación E0/A0 septal y la relación E0/A0 del ventrículo derecho mostraron los valores diagnósticos más altos (área bajo la curva: 0,55, 0,83 y 0,79, respectivamente) para predecir la mortalidad en neonatos asfixiados en comparación con otros parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no fue claro si los dos grupos eran similares, no mencionan si identificaron factores de confusión y cómo los trataron, sin ser claro si utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto.

En síntesis, la predicción de mortalidad en neonatos con AP mejora significativamente cuando se emplean enfoques multimodales. Biomarcadores como lactato, proteína Tau y troponina I, junto con herramientas clínicas como el nSOFA, neuroimagen avanzada y EEG, proporcionan información pronóstica valiosa en las primeras horas de vida. El uso combinado de estos métodos

permite una mejor toma de decisiones clínicas y mejora del pronóstico de sobrevida neonatal.

#### 5.1.3.13 Días de estancia hospitalaria

##### 5.1.3.13.1 Asfixia perinatal con encefalopatía hipóxico-isquémica

Alawani y col. (2018) (81), desarrolló un estudio de pruebas diagnósticas desarrollado en la India que incluyó 100 recién nacidos a término en los cuales evaluó la precisión diagnóstica del recuento de eritrocitos nucleados (NRBC, por sus siglas en inglés) por cada 100 leucocitos en sangre venosa como marcador predictivo de AP en recién nacidos a término. Reportó que los neonatos con NRBC ≥ 20/100 WBC presentaron mayor duración de la estancia hospitalaria (p = 0,001), indicando una recuperación más prolongada asociada con mayor gravedad clínica. El recuento de NRBC/100 WBC obtenido en las primeras 6 h demostró alta capacidad diagnóstica para asfixia (corte > 9 NRBC/100 WBC: sensibilidad 96 %, especificidad 94 %). Todos los fallecimientos y las estancias prolongadas se concentraron en el grupo con NRBC ≥20 (≈ 47 % de mortalidad en NRBC ≥ 20), ese subgrupo tuvo estancia hospitalaria significativamente mayor (p = 0,001). La certeza en la evidencia fue baja debido al reclutamiento consecutivo, sin tener un umbral preespecificado de las pruebas, no mencionan si interpretaron los resultados del estándar de referencia sin conocer los resultados de la prueba índice y tampoco mencionan si todos los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia.

Gupta y col. (2016) (73) desarrollaron un estudio de cohorte retrospectiva de desarrollado en Estados Unidos, incluyó 106 neonatos a término con EHI tratados con HT en los que evaluó si la tasa de disminución de la creatinina sérica (SCr) durante la primera semana de vida puede ser un marcador más sensible

para identificar LRA en esta población. Reportaron que los pacientes con LRA-KDIGO y los que tuvieron aumento tardío en la depuración de creatinina estimada tuvieron mayor duración de ventilación mecánica, mayor uso de vasopresores y mayor duración de estancia hospitalaria ($p < 0,0001$). Los grupos con "LRA–KDIGO" o "DReCrCl" presentaron estancia hospitalaria significativamente más larga. La velocidad de descenso de la creatinina sérica durante la primera semana es un marcador sensible de lesión renal temprana y se asoció con mayor uso de ventilación, vasopresores y longitud de estancia. La certeza en la evidencia se había mencionado que fue muy baja debido a la exclusión de pacientes resultando en que la muestra no refleje la precisión en los casos más críticos.

#### 5.1.3.14 Pronóstico general

##### 5.1.3.14.1 Asfixia perinatal con encefalopatía hipóxico-isquémica

*Lactato sérico*

Poláčková y col. (2018) (82) en República Checa realizaron un estudio de tipo cohorte prospectiva en 51 recién nacidos con EHI moderada o severa tratados con HT, se realizaron muestras arteriales seriadas de lactato a las 3, 6, 12, 24 y 36 horas de vida y se evaluó el desarrollo psicomotor a los 24 meses de edad, definiendo como desenlace favorable un desarrollo normal, mientras que desenlace adverso fue la discapacidad motora o sensorial grave o muerte. Se encontró que, en ambos grupos, el lactato disminuyó progresivamente durante las primeras 36 horas, pero los valores fueron consistentemente mayores y permanecieron > 4 mmol/L en los neonatos con desenlace adverso; además, las diferencias fueron en todos los puntos medidos: en el grupo con mal pronóstico, los valores medios iniciales fueron de 15,7 mmol/L frente a 9,1 mmol/L en el

grupo favorable (p = 0,002), y esta diferencia se mantuvo en todas las mediciones subsiguientes: a las 3 h (14,7 en comparación con 7,8 mmol/L; p = 0,001), 6 h (12,4 en comparación con 6,2 mmol/L; p = 0,002), 12 h (10,9 en comparación con 4,6 mmol/L; p = 0,012), 24 h (9,9 en comparación con 3,3 mmol/L; p = 0,002) y 36 h (9,2 en comparación con 2,7 mmol/L; p = 0,002). Esto indica que tanto los niveles iniciales altos de lactato arterial como su valor persistente elevado sugiere mayor daño metabólico y peor pronóstico neurológico en neonatos con EHI tratados con HT. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que la clasificación de los expuestos se hizo a partir de la severidad de la HIE y no hay grupo de control. No se informa sobre los factores de confusión ni acerca de las estrategias para abordar las pérdidas durante el seguimiento.

*Neuroimágenes*

Sijens y col. (2017) (38) realizaron en Países Bajos un estudio observacional retrospectivo, en el cual incluyeron 35 recién nacidos a término (≥ 36 semanas de gestación) con diagnóstico de AP tratados HT. El objetivo era correlacionar los niveles cerebrales de metabolitos medidos mediante espectroscopia por resonancia magnética de protón después del tratamiento con HT, con el desenlace neurológico a largo plazo (30 meses) medido con la escala Bayley III. En los 28 neonatos supervivientes se observó una tendencia de correlación negativa entre los niveles de colina en la materia gris y el desempeño del motor grueso (r: –0,45). En la materia blanca, la colina se correlacionó negativamente con las habilidades motoras finas (r: –0,40), mientras que la creatina se correlacionó positivamente con las habilidades motoras gruesas (r: +0,58, p = 0,02). Los autores sugieren que la espectroscopía de protones después de la HT tiene valor pronóstico para el desarrollo neurológico. La certeza en la evidencia fue muy baja debido a que no mencionan cómo se realizó la selección de

pacientes y si se evitaron exclusiones inapropiadas en el estudio, tampoco todos los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia.

Alderliesten y col. (2016) (46), realizaron en Países Bajos un estudio de cohorte retrospectivo en el que incluyeron 88 recién nacidos con AP tratados con HT para evaluar la asociación entre los valores del coeficiente de difusión aparente obtenidos mediante RM de cerebro de difusión (DW-MRI) y los cocientes de Lac/NAA medidos con $^{1}$H-MRS en la primera semana de vida, y su relación con el desenlace neurológico o la muerte. Encontraron que valores bajos del coeficiente de difusión aparente en ganglios basales/tálamo y Lac/NAA elevadas por $^{1}$H-MRS en la primera semana se asocian fuertemente con muerte o discapacidad (AUC: 0,87 a 0,89). La certeza en la evidencia fue muy baja debido al tipo de estudio sin grupo de comparación, sin ser claro el cegamiento en las pruebas.

### 5.1.4 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

La evidencia que sustenta los dominios EtD fue recopilada a partir de múltiples fuentes complementarias. En primer lugar, se utilizó la revisión sistemática realizada para dar respuesta a la pregunta específica de investigación (Anexo 6). Adicionalmente, se llevó a cabo una revisión complementaria de factores contextuales relevantes para la toma de decisiones (Anexo 19). Esta información se integró con la evidencia aportada por los expertos clínicos, así como con datos procedentes de bases de datos nacionales, en particular las bases del INVIMA (Anexo 20), con el fin de asegurar una valoración integral, contextualizada y pertinente de los dominios EtD.

#### 5.1.4.1 Exactitud de las pruebas

En conjunto, la evidencia disponible sugiere que ninguna prueba aislada (clínica, bioquímica, de imagen o neurofisiológica) presenta exactitud suficiente por sí sola para detectar de manera confiable las complicaciones agudas intrahospitalarias en recién nacidos con AP, con o sin EHI.

La precisión diagnóstica es variable y limitada, afectada por la heterogeneidad en los momentos de medición (horas), puntos de corte no estandarizados, tamaños muestrales pequeños, sesgo de selección, y estándares de referencia distintos entre estudios.

#### 5.1.4.2 Efectos deseables

Los algoritmos pretenden mejorar la oportunidad diagnóstica de complicaciones cardiovasculares, neurológicas, hematológicas, renales, hepáticas y metabólicas; los efectos esperados incluyen detección precoz, inicio temprano de intervenciones específicas y potencial reducción de daño orgánico (Ver Tabla 5-1 Resumen de pruebas y condiciones según cada sistema).

Tabla 5-1 Resumen de pruebas y condiciones según cada sistema

| Sistema | Pruebas | Condiciones |
|---|---|---|
| Cardiovascular | CK-MB, troponinas cardiacas, NT-ProBNP, ECG, Ecocardiograma | Detección de la lesión miocárdica o disfunción cardiovascular antes de que se manifieste clínicamente. |

| Sistema | Pruebas | Condiciones |
|---|---|---|
| Neurológico | Ultrasonografía craneal, EEG, aEEG, Resonancia magnética | Predecir daño cerebral temprano y estimar el riesgo de EHI.<br>Detección precoz de isquemia cerebral y guían la indicación de HTca o intervenciones neuroprotectoras<br>Mejorar la estratificación pronóstica del neurodesarrollo. |
| Hematológico | Hemograma, Tiempo de protrombina/INR, Tiempo de tromboplastina parcial, Recuento plaquetario, PT, aPTT, fibrinógeno | Detectar coagulopatías y riesgo de hemorragia, convulsiones o muerte. |
| Renal | Creatinina sérica, BUN, Cys-C | Lesión renal aguda en fases iniciales. Ayudan a prevenir la progresión del daño renal |
| Hepático | AST, ALT, bilirrubinas, LDH, proteínas séricas | Detección temprana de disfunción hepática, Función sintética alterada. |
| Metabólico | Lactato, Electrolitos, Glucemia | Detección precoz de hipoglucemia, acidosis o hiponatremia |

#### 5.1.4.3 Efectos no deseables

En cuanto a efectos no deseables se pueden presentar:

a) Falsos positivos o negativos: podrían conducir a intervenciones innecesarias (por sobreestimación del riesgo) o a retraso en el tratamiento (por subestimación), con consecuencias potencialmente graves en un paciente crítico.
b) Exposición innecesaria a procedimientos invasivos: como toma repetida de muestras sanguíneas, cateterismos o pruebas de imagen, con riesgo de infección, sangrado o dolor, y

c) Eventos adversos asociados al monitoreo continuo: por ejemplo, lesiones cutáneas por electrodos o alteraciones térmicas en neonatos sometidos a múltiples sensores o equipos simultáneos.

#### 5.1.4.4 Balance riesgo-beneficio

Aunque los efectos no deseados incluyen riesgos de sobre intervención o sub-intervención, carga logística y costos adicionales, su magnitud es baja o moderada en comparación con los beneficios potenciales (detección precoz, reducción de complicaciones y mortalidad). Por tanto, el balance riesgo/beneficio global tiende a favorecer la implementación de un algoritmo estructurado, por sistema, siempre que se acompañe de capacitación, protocolos claros y evaluación continua de desempeño.

#### 5.1.4.5 Certeza global de la evidencia

Varias de las pruebas que integran los algoritmos no son exactas por si solas, y la mejora de la exactitud depende de sus combinaciones y del sistema que se esté evaluando. La evidencia disponible proviene principalmente de estudios observacionales en su mayoría, con limitaciones metodológicas como alto riesgo de sesgo, tamaños muestrales pequeños y heterogeneidad en los métodos de monitorización utilizados. Aunque algunos trabajos sugieren que la integración temprana de parámetros hemodinámicos, neurológicos y metabólicos puede favorecer intervenciones oportunas y mejores desenlaces clínicos, estos resultados derivan de evidencia indirecta y sin la validación de algoritmos formales.

La certeza global de la evidencia que respalda el uso del algoritmo diagnóstico es muy baja, aunque su balance riesgo-beneficio favorece su implementación en entornos con capacidad técnica y protocolos estandarizados.

#### 5.1.4.6 Valores y preferencias

Los padres valoran las estrategias que facilitan la detección oportuna de complicaciones que podrían agravar el pronóstico neonatal. La estandarización del abordaje diagnóstico mediante algoritmos ajustables a cada caso puede fortalecer la confianza en el equipo de salud y reducir la incertidumbre ante discrepancias profesionales.

#### 5.1.4.7 Recursos (costos) requeridos

No se identificaron estudios para este dominio, sin embargo, el costo promedio de una resonancia magnética para el año 2025 es de $ 483 898 pesos colombianos (Rango: $ 337 455 - $ 662 731) sin contar la sedación, el electroencefalograma (EEG) por video es de $ 108 634 (Rango: $ 79 970 - $ 145 250) (costo por una hora y el tiempo mínimo es de 3 a 4 horas), el costo del EEG convencional es de $ 36 653,96 (Rango: $ 41 729,30 - $ 53 110,02) y del EEG computarizado: $ 36 786,16 ($ 45 982,70 - $ 57 478,38) siendo los mismos solo que cuentan con un código CUPS diferente. Se aclara que estos costos presentados son orientadores y no constituyen un estudio de factibilidad o de impacto presupuestario; únicamente son precios de referencia para la toma de decisiones en torno a esta recomendación. No existe un estudio formal de impacto presupuestario.

Además, estos costos no incluyen la sedación, monitorización u otros adicionales que puedan ser requeridos en este momento.

Sin embargo, aunque se requiere equipamiento y personal capacitado, la identificación temprana de riesgo neurológico optimiza la rehabilitación y seguimiento, reduciendo a futuro costos por discapacidad. Las demás pruebas en su mayoría son de laboratorio clínico y corresponden a pruebas de rutina por lo que se consideran unos costos moderados

#### 5.1.4.8 Certeza en la evidencia de los recursos requeridos

De acuerdo con lo anterior, la certeza de la evidencia con la información del contexto colombiano es muy baja.

#### 5.1.4.9 Costo efectividad

No se identificaron estudios de evaluación económica que analizaron la costo-efectividad del uso de algoritmos diagnósticos en contexto de EHI por AP.

#### 5.1.4.10 Equidad

Un análisis de Lansky y cols. (2017) (83) en la ciudad de Belo Horizonte-Brasil mostró el papel de la calidad hospitalaria en el momento del parto y el nacimiento y su contribución a las altas tasas de mortalidad perinatal en la ciudad de Belo Horizonte, mediante. El estudio identifica que, las desigualdades en mortalidad perinatal están estrechamente ligadas a inequidades en la calidad de la atención hospitalaria y al tipo de institución en la que nacen los bebés. Aun después de ajustar por peso al nacer y educación materna, los hospitales contratados por el sistema público —especialmente los privados y filantrópicos— presentaron tasas de mortalidad significativamente más altas que los hospitales privados no vinculados al sistema público, siendo la asfixia intraparto la principal

causa prevenible de muerte. Se evidenció que los bebés de peso normal, que deberían tener bajo riesgo, murieron en proporciones comparables a las tasas generales de mortalidad en países desarrollados, reflejando fallas graves en la calidad de la atención. En términos de equidad, el sistema segmentado refuerza desigualdades sociales: las mujeres con menor nivel educativo y recursos económicos acceden mayoritariamente a hospitales de baja calidad, lo que incrementa su riesgo de perder a sus hijos. Así, el estudio concluye que la inequidad en el acceso y la calidad de los servicios de salud es un determinante central de la elevada mortalidad infantil y perinatal en este contexto.

La implementación apropiada puede reducir inequidades al estandarizar la evaluación temprana; sin embargo, en contextos con limitado acceso a ciertas pruebas diagnósticas o laboratorios seriados podría aumentar desigualdades en instituciones menos equipadas que no puedan implementar los algoritmos, por lo que se prevé que la equidad varía dependiendo del ámbito de aplicación de los algoritmos.

#### 5.1.4.11 Aceptabilidad

No se identificaron estudios para este dominio. Sin embargo, al hablar con los profesionales del GDG, puede ser alta entre ellos si mejora la detección y el pronóstico, dependiendo de la integración en protocolos clínicos claros.

Los equipos clínicos tienden a valorar positivamente estrategias como algoritmos que integran parámetros fisiológicos, bioquímicos y neurológicos, en cuanto estén basados en evidencia y sean flexibles para adaptarse al contexto clínico.

### 5.1.4.12 Factibilidad

En Colombia están disponibles todas las pruebas para la detección oportuna de complicaciones intrahospitalarias agudas en recién nacidos con AP, con cargo al plan de beneficios en salud, incluyendo pruebas de paraclínicos incluyendo biomarcadores y de imagen para función cardiovascular, neurológica, renal, hepática y metabólica, siendo factible en instituciones con servicios especializados de mediana y alta complejidad; requiere entrenamiento, protocolos y soporte técnico. Los exámenes e imágenes están disponibles en el país, y tienen códigos CUPS disponibles para su solicitud a excepción del aEEG que no cuenta con código CUPS; se requiere para su adecuada implementación:

| Código CUPS | Nombre |
|---|---|
| 90.3.8.95 | Creatinina en suero u otros fluidos |
| 90.3.8.56 | Nitrógeno ureico (BUN) |
| 90.3.8.64 | Sodio en suero u otros fluidos |
| 90.3.8.59 | Potasio en suero u otros fluidos |
| 90.3.8.13 | Cloro |
| 90.3.8.67 | Transaminasa glutámico oxalacética [aspartato aminotransferasa] |
| 90.3.8.66 | Transaminasa glutámico-pirúvica [alanino aminotransferasa] |
| 90.3.8.28 | Lactato deshidrogenasa (LDH) |
| 90.3.8.74 | Proteínas totales en orina parcial |
| 90.3.8.03 | Albúmina en suero u otros fluidos |
| 90.3.8.09 | Bilirrubina total y directa |
| 90.3.8.38 | Gamma glutamil transferasa |
| 90.2.2.10 | Hemograma IV |

| Código CUPS | Nombre |
|---|---|
| 90.2.0.24 | Fibrinógeno |
| 90.2.0.10 | Prueba de mezclas del tiempo de protrombina |
| 90.2.0.11 | Prueba de mezclas del tiempo de tromboplastina parcial |
| 90.3.8.20 | Creatin quinasa (fracción MB) automatizada |
| 90.3.8.21 | Creatin quinasa total [CK-CPK] |
| 90.3.4.36 | Troponina I cualitativa |
| 90.3.4.37 | Troponina I cuantitativa |
| 90.3.4.38 | Troponina T cualitativa |
| 90.3.4.39 | Troponina T cuantitativa |
| 90.3.0.66 | Péptido atrial natriurético (BNP) (péptido cerebral natriurético) |
| 89.5.1. | Electrocardiograma de ritmo |
| 89.5.1.00 | Electrocardiograma de ritmo o de superficie |
| 89.5.2 | Electrocardiograma |
| 88.2.8.01 | Ecografía doppler de vasos |
| 89.1.4. | Electroencefalograma |
| 89.1.4.01 | Electroencefalograma convencional |
| 89.1.4.02 | Electroencefalograma computarizado |

Fuente: elaboración propia a partir de los datos proporcionados por el Sistema Integral de Información de la Protección Social en Colombia – SISPRO, Resolución 2641 de 2024 (84).

5.1.5

### 5.1.6 Referencias

1. Centro Nacional de Investigación en Evidencia. Guía de práctica clínica del recién nacido con asfixia perinatal. Colombia [Internet]. 2013 [citado 20 de junio de 2025]; Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Prof_Sal_Asfix.pdf

2. Taiwo AB, Okeniyi JA, Ogundare OE, Fatunla OA, Babatola OA, Akibu Oyelami O. Blood Pressure Profile and Trends in the Neonatal Transitioning Period: A Comparative Study of Term Asphyxiated and Healthy Newborns. Global Pediatric Health [Internet]. 1 de enero de 2022 [citado 29 de junio de 2025];9:2333794X221099263. Disponible en: https://doi.org/10.1177/2333794X221099263

3. Shakir W, Abdur-Rehman null, Arshad MS, Fatima N. Burden of cardiovascular dysfunction and outcome among term newborns having birth asphyxia. Pak J Med Sci. 2022;38(4Part-II):883-7.

4. Petrova AS, Zubkov VV, Zakharova NI, Lavrent'Ev SN, Kondrat'Ev MV, Gry'Zunova AS, et al. Perinatal asphyxia of full-term newborns: from pathophysiology to long-term outcomes. LO Badalyan Neurological Journal [Internet]. 2023 [citado 29 de junio de 2025];4(2):88-96. Disponible en: https://www.neuro-journal.ru/jour/article/view/99

5. Tuiskula A, Pospelov AS, Nevalainen P, Montazeri S, Metsäranta M, Haataja L, et al. Quantitative EEG features during the first day correlate to clinical outcome in perinatal asphyxia. Pediatr Res [Internet]. enero de 2025 [citado 29 de junio de 2025];97(1):261-7. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41390-024-03235-y

6. Iribarren I, Hilario E, Álvarez A, Alonso-Alconada D. Neonatal multiple organ failure after perinatal asphyxia. Anales de Pediatría (English Edition) [Internet]. 1 de octubre de 2022 [citado 29 de junio de 2025];97(4):280.e1-280.e8. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2341287922001910

7. Dincer E, Topçuoğlu S, Keskin Çetinkaya EB, Yatır Alkan Ö, Özalkaya E, Sancak S, et al. Acute kidney injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy patients treated with therapeutic hypothermia: Incidence and risk factors. Therapeutic Hypothermia and Temperature Management. 2024;14(1):31-5.

8. Agudelo-Pérez S, Troncoso G, Botero-Rosas D, Muñoz C, Rodríguez A, Gómez AV, et al. Renal Regional Oxygen Saturation and Acute Kidney Injury in Neonates with Perinatal Asphyxia. American Journal of Perinatology. 2025;42(03):379-86.

9. Lakat T, Fekete A, Demeter K, Toth AR, Varga ZK, Patonai A, et al. Perinatal asphyxia leads to acute kidney damage and increased renal susceptibility in adulthood. American Journal of Physiology-Renal Physiology [Internet]. agosto de 2024 [citado 29 de junio de 2025];327(2):F314-26. Disponible en: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajprenal.00039.2024

10. Murray AL, O'Boyle DS, Walsh BH, Murray DM. Validation of a machine learning algorithm for identifying infants at risk of hypoxic ischaemic encephalopathy in a large unseen data set. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 17 de abril de 2025;279-84.

11. Bitar L, Leon RL, Liu YL, Kota S, Chalak LF. Multi-organ dysfunction across the neonatal encephalopathy spectrum. Pediatr Res. noviembre de 2025;98(5):1849-55.

12. Tran HTT, Le HT, Tran DM, Nguyen GTH, Hellström-Westas L, Alfven T, et al. Therapeutic hypothermia after perinatal asphyxia in Vietnam: medium-term outcomes at 18 months – a prospective cohort study. bmjpo. febrero de 2024;8(1):e002208.

13. Polglase GR, Ong T, Hillman NH. Cardiovascular Alterations and Multiorgan Dysfunction After Birth Asphyxia. Clinics in Perinatology. septiembre de 2016;43(3):469-83.

14. Variane GFT, Camargo JPV, Rodrigues DP, Magalhães M, Mimica MJ. Current Status and Future Directions of Neuromonitoring With Emerging Technologies in Neonatal Care. Front Pediatr. 23 de marzo de 2022;9:755144.

15. Yang H, Zhu H, Hao T, Cao Y, Yang J. Predictive value of cord blood myocardial enzyme and troponin levels for myocardial injury after neonatal asphyxia. Am J Transl Res. 2023;15(1):241-8.

16. Zhao XB, Wang H, Wu HB, Gong X. Correlation of QT dispersion with serum potassium or blood sodium levels post-neonatal asphyxia. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. noviembre de 2018;22(21):7448-52.

17. Afkhamzadeh A, Shahidi M, Evazi G. Echocardiographic evaluation of cardiovascular complications after birth asphyxia in term neonates. Pak J Med Sci [Internet]. 9 de octubre de 2017 [citado 18 de noviembre de 2025];33(5). Disponible en: http://pjms.com.pk/index.php/pjms/article/view/12849

18. Yellanthoor RB, Rajamanickam D. Correlation of cardiac troponin T levels with inotrope requirement, hypoxic-ischemic encephalopathy, and survival in asphyxiated neonates. WJCP. 9 de enero de 2022;11(1):85-92.

19. Yildirim A, Ozgen F, Ucar B, Alatas O, Tekin N, Kilic Z. The Diagnostic Value of Troponin T Level in the Determination of Cardiac Damage in Perinatal Asphyxia Newborns. Fetal and Pediatric Pathology. 2 de enero de 2016;35(1):29-36.

20. Sharma D, Choudhary M, Lamba M, Shastri S. Correlation of Apgar Score with Asphyxial Hepatic Injury and Mortality in Newborns: A Prospective Observational Study from India. Clin Med Insights Pediatr. enero de 2016;10:CMPed.S38503.

21. Joseph S, Kumar S, Ahamed M Z, Lakshmi S. Cardiac Troponin-T as a Marker of Myocardial Dysfunction in Term Neonates with Perinatal Asphyxia. Indian J Pediatr. octubre de 2018;85(10):877-84.

22. Bhasin H, Kohli C. Myocardial dysfunction as a predictor of the severity and mortality of hypoxic ischaemic encephalopathy in severe perinatal asphyxia: a case–control study. Paediatrics and International Child Health. 2 de octubre de 2019;39(4):259-64.

23. Sweetman DU, Kelly L, Hurley T, Onwuneme C, Watson RWG, Murphy JFA, et al. Troponin T correlates with MRI results in neonatal encephalopathy. Acta Paediatrica. noviembre de 2020;109(11):2266-70.

24. Al-Shargabi T, Govindan RB, Dave R, Metzler M, Wang Y, Du Plessis A, et al. Inflammatory cytokine response and reduced heart rate variability in

newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. J Perinatol. junio de 2017;37(6):668-72.

25. Zhu R, Nie Z. A Clinical Study of the N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide in Myocardial Injury after Neonatal Asphyxia. Pediatrics & Neonatology. abril de 2016;57(2):133-9.

26. Giesinger RE, El Shahed AI, Castaldo MP, Breatnach CR, Chau V, Whyte HE, et al. Impaired Right Ventricular Performance Is Associated with Adverse Outcome after Hypoxic Ischemic Encephalopathy. Am J Respir Crit Care Med. 15 de noviembre de 2019;200(10):1294-305.

27. Aggarwal S, Natarajan G. Biventricular function on early echocardiograms in neonatal hypoxic–ischaemic encephalopathy. Acta Paediatrica. julio de 2017;106(7):1085-90.

28. Matsushita FY, Krebs VLJ, De Carvalho WB. Association between Serum Lactate and Morbidity and Mortality in Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis. Children. 8 de noviembre de 2023;10(11):1796.

29. Sharma M, Manikumar S, Ramya S, Muthukumaran N. A Comparison of Scoring Systems and Amplitude-Integrated Electroencephalography in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy to Predict Adverse Neurological Outcome A Prospective Cohort Study. Research Journal of Medical Sciences. 2023;154-9.

30. Goenka A, Yozawitz E. Prognostic Markers in Term Infants with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy: Comparative Analysis of MRI, EEG, and Apgar Scores. J Pediatr Neurol. febrero de 2018;16(01):008-14.

31. Tuiskula A, Stjerna S, Saure E, Metsäranta M, Haataja L. Perinatal asphyxia with no or mild hypoxic-ischaemic encephalopathy: Two-year neurodevelopmental outcome. Early Human Development. junio de 2025;205:106266.

32. Massey SL, Sandoval Karamian AG, Fitzgerald MP, Fung FW, Abramson A, Salmon MK, et al. Development of a model to predict electroencephalographic seizures in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. Epilepsia. febrero de 2025;66(2):518-30.

33. Variane GFT, Dahlen A, Pietrobom RFR, Rodrigues DP, Magalhães M, Mimica MJ, et al. Remote Monitoring for Seizures During Therapeutic Hypothermia in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. JAMA Netw Open. 15 de noviembre de 2023;6(11):e2343429.

34. Gonzalez-Tamez K, Montazeri S, Ågren J, Vanhatalo S, Hellström-Westas L. Early outcome-prediction with an automated EEG background trend in hypothermia-treated newborns with encephalopathy. Pediatr Res [Internet]. 16 de junio de 2025 [citado 28 de octubre de 2025]; Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41390-025-04193-9

35. Kota S, Kang S, Liu YL, Liu H, Montazeri S, Vanhatalo S, et al. Prognostic value of quantitative EEG in early hours of life for neonatal encephalopathy and neurodevelopmental outcomes. Pediatr Res. agosto de 2024;96(3):685-94.

36. Wu TW, Tamrazi B, Hsu KH, Ho E, Reitman AJ, Borzage M, et al. Cerebral Lactate Concentration in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: In Relation to Time, Characteristic of Injury, and Serum Lactate Concentration. Front Neurol. 11 de mayo de 2018;9:293.

37. Chakkarapani E, Chau V, Poskitt KJ, Synnes A, Kwan E, Roland E, et al. Low plasma magnesium is associated with impaired brain metabolism in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Acta Paediatrica. septiembre de 2016;105(9):1067-73.

38. Sijens PE, Wischniowsky K, Ter Horst HJ. The prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopy in term newborns treated with therapeutic hypothermia following asphyxia. Magnetic Resonance Imaging. octubre de 2017;42:82-7.

39. Skranes JH, Løhaugen G, Schumacher EM, Osredkar D, Server A, Cowan FM, et al. Amplitude-Integrated Electroencephalography Improves the Identification of Infants with Encephalopathy for Therapeutic Hypothermia and Predicts Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. The Journal of Pediatrics. agosto de 2017;187:34-42.

40. Basti C, Maranella E, Cimini N, Catalucci A, Ciccarelli S, Del Torto M, et al. Seizure burden and neurodevelopmental outcome in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia: A single center observational study. Seizure. diciembre de 2020;83:154-9.

41. Shany E, Taha N, Benkovich E, Novoa R, Meledin I, Mandola A, et al. Association of cerebral activity with MRI scans in infants with neonatal encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia. Eur J Pediatr. junio de 2019;178(6):851-61.

42. Sewell E, Vezina G, Chang T, Tsuchida T, Harris K, Ridore M, et al. Evolution of Amplitude-Integrated Electroencephalogram as a Predictor of Outcome in Term Encephalopathic Neonates Receiving Therapeutic Hypothermia. Amer J Perinatol. febrero de 2018;35(03):277-85.

43. Walker SA, Armour EA, Crants S, Carson RP, Reddy SB. Electroencephalogram background and head ultrasound together stratify seizure risk in neonates undergoing hypothermia. Epilepsy & Behavior. agosto de 2022;133:108784.

44. Jain SV, Zempel JM, Srinivasakumar P, Wallendorf M, Mathur A. Early EEG power predicts MRI injury in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. J Perinatol. mayo de 2017;37(5):541-6.

45. Goeral K, Urlesberger B, Giordano V, Kasprian G, Wagner M, Schmidt L, et al. Prediction of Outcome in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy II: Role of Amplitude-Integrated Electroencephalography and Cerebral Oxygen Saturation Measured by Near-Infrared Spectroscopy. Neonatology. 2017;112(3):193-202.

46. Alderliesten T, De Vries LS, Staats L, Van Haastert IC, Weeke L, Benders MJNL, et al. MRI and spectroscopy in (near) term neonates with perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. marzo de 2017;102(2):F147-52.

47. Wang X, Liu H, Kota S, Das Y, Liu Y, Zhang R, et al. EEG phase-amplitude coupling to stratify encephalopathy severity in the developing brain. Computer Methods and Programs in Biomedicine. febrero de 2022;214:106593.

48. Simovic A, Stojkovic A, Savic D, Milovanovic DR. Can a single lactate value predict adverse outcome in critically ill newborn? BLL. 2015;116(10):591-5.

49. Van Anh TN, Kiem Hao T, Diem Chi NT, Huu Son N. Predictions of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy by Umbilical Cord Blood Lactate in Newborns with

Birth Asphyxia. Open Access Maced J Med Sci. 13 de octubre de 2019;7(21):3564-7.

50. Authifa R, Gohiya P, Shrivastava J. Correlation of Arterial Lactate and pH With the Immediate Outcome of Term Asphyxiated Neonates. Cureus [Internet]. 5 de marzo de 2025 [citado 28 de octubre de 2025]; Disponible en: https://www.cureus.com/articles/331529-correlation-of-arterial-lactate-and-ph-with-the-immediate-outcome-of-term-asphyxiated-neonates

51. Liu B, Lan H, Gao N, Hu G. The Application Value of Combined Detection of Serum IL-6, LDH, S100, NSE, and GFAP in the Early Diagnosis of Brain Damage Caused by Neonatal Asphyxia. ijph [Internet]. 12 de noviembre de 2023 [citado 28 de octubre de 2025]; Disponible en: https://publish.kne-publishing.com/index.php/ijph/article/view/14036

52. Li R, Lee JK, Govindan RB, Graham EM, Everett AD, Perin J, et al. Plasma Biomarkers of Evolving Encephalopathy and Brain Injury in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. The Journal of Pediatrics. enero de 2023;252:146-153.e2.

53. Saha A, Ghosh R, Sutirtha R. Level of Serum Lactate Dehydrogenase, Creatine Kinase And Uric Acid As Predictors of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in New Born Infants with Birth Asphyxia. Journal of Dental and Medical Sciences. 2016;15(12):53-61.

54. Ahmed S, Lonikar N, Bantewad S, Basma A, Saba. Study of CK-MB Levels in Asphyxiated Neonates
Admitted in Neonatal Intensive Care Unit (NICU) at Tertiary Care Hospital. Res J Med Sci,. 2024;18:63-8.

55. Xu ZE, Mbugi J, Hu Y, Yue W, Hua Z, Wei H. Serum troponin I: a potential biomarker of hypoxic-ischemic encephalopathy in term newborns. Childs Nerv Syst. febrero de 2022;38(2):295-301.

56. Imam A, -Sayed R. Early Biochemical predictors of hypoxic-ischemic encephalopathy after perinatal asphyxia. Al-Azhar Journal of Pediatrics. 2021;24(3):2248-66.

57. Alshweki A, Pérez-Muñuzuri A, López-Suárez O, Baña A, Couce ML. Relevance of urinary S100B protein levels as a short-term prognostic biomarker in asphyxiated infants treated with hypothermia. Medicine. noviembre de 2017;96(44):e8453.

58. Wang Z, Liu Y, Shao M, Wang D, Zhang Y. Combined prediction of miR-210 and miR-374a for severity and prognosis of hypoxic–ischemic encephalopathy. Brain and Behavior. enero de 2018;8(1):e00835.

59. Yum SK, Moon CJ, Youn YA, Sung IK. Changes in lactate dehydrogenase are associated with central gray matter lesions in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 19 de mayo de 2017;30(10):1177-81.

60. Maher SE, El-Mazary AAM, Eissawy MG, Higazi MM, Okaily NI. Diffusion-weighted MRI and urinary Activin-A are potential predictors of severity in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. Egyptian Pediatric Association Gazette. noviembre de 2017;65(4):101-7.

61. Alkholy UM, Abdalmonem N, Zaki A, Ali YF, Mohamed S, Abdelsalam NI, et al. Early predictors of brain damage in full-term newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. NDT. agosto de 2017;Volume 13:2133-9.

62. Chanpura VR, Kacha MG. A study of urinary uric acid to creatinine ratio as a biochemical marker of perinatal asphyxia. Int J Contemp Pediatr. 25 de mayo de 2022;9(6):584.

63. Aycan N, Demir DÇ, Yürektürk E, Başaranoglu M, Karaman S, Tuncer O. Role of Netrin-1 in staging hypoxic ischemic encephalopathy. Rev Assoc Med Bras. 2025;71(5):e20241889.

64. Toptan HH, Tezel KG, Tezel O, Ataç Ö, Vardar G, Gülcan Kersin S, et al. Inflammatory and Hematologic Liver and Platelet (HALP) Scores in Hypothermia-Treated Hypoxic–Ischemic Encephalopathy (HIE). Children. 8 de enero de 2024;11(1):72.

65. Zhang Y, Zeng HH. Renal Function Profiles in Preterm Neonates With Birth Asphyxia Within the First 24 H of Life. Front Pediatr. 30 de octubre de 2020;8:583540.

66. Zhang Y, Zhang B, Wang D, Shi W, Zheng A. Evaluation of Novel Biomarkers for Early Diagnosis of Acute Kidney Injury in Asphyxiated Full-Term Newborns: A Case-Control Study. Med Princ Pract. 2020;29(3):285-91.

67. Zhang Y, Zeng H. Initial lactate levels linked to oliguria in term neonates with perinatal asphyxia. Pediatr Nephrol. julio de 2024;39(7):2227-34.

68. Shrikhande D, Singh V, Garg A. Study of renal functions in neonatal asphyxia. Pravara Medical Review. 2016;8(4):12-7.

69. Shrestha NJ, Subedi KU, Shakya S, Adhikari S. Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients with Perinatal Asphyxia in Tertiary Hospital. J Nepal Paedtr Soc. 31 de diciembre de 2019;39(2):109-15.

70. Baştuğ O, İnan DB, Özdemir A, Çelik B, Baştuğ F, Karakükcü Ç. Tubular calcium, magnesium, and phosphate excretion during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy: A prospective study. Archives de Pédiatrie. noviembre de 2021;28(8):647-51.

71. Bhagat D, Lewis A. Treatment and Prognosis After Hypoxic-Ischemic Injury. Curr Treat Options Neurol. agosto de 2021;23(8):26.

72. Yadav N, Yadav S, Tomar B, Verma C, Masand R, Goyal P, et al. Serum Electrolytes, Glucose, Renal Functions And Arterial Blood Gas In Perinatal Asphyxia. Indian Journal of Basic and Applied Medical Research. 2018;7(2):49-56.

73. Gupta C, Massaro AN, Ray PE. A new approach to define acute kidney injury in term newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. Pediatr Nephrol. julio de 2016;31(7):1167-78.

74. Behera D, Kuanr S, Pradhan S, Mallick S. Hepatic Enzyme Study In Term And Preterm Newborns With Birth Asphyxia: A Hospital-Based Study. Journal of Cardiovascular Disease Research. 2023;14(11):347-55.

75. Acharya A, Swain B, Pradhan S, Jena PK, Mohakud NK, Swain A, et al. Clinico-Biochemical Correlation in Birth Asphyxia and Its Effects on Outcome. Cureus [Internet]. 9 de noviembre de 2020 [citado 18 de noviembre de 2025]; Disponible en: https://www.cureus.com/articles/45021-clinico-biochemical-correlation-in-birth-asphyxia-and-its-effects-on-outcome

76. Sichula M, Pillay S, Nakibuuka V, Harrison M, Horn A. Hyperglycaemia and outcome in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. S Afr J Child Health. 12 de julio de 2024;e1028.

77. Basu SK, Salemi JL, Gunn AJ, Kaiser JR. Hyperglycaemia in infants with hypoxic–ischaemic encephalopathy is associated with improved outcomes after therapeutic hypothermia: a post hoc analysis of the CoolCap Study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. julio de 2017;102(4):F299-306.

78. Terzić S, Vukas - Salihbegović E, Mišanović V, Begić N. Biochemical predictors of death before discharge in cooled newborns following perinatal asphyxia. Medicinski Glasnik. 2 de julio de 2022;19(2):178-83.

79. Gözde Kanmaz Kutman H, Kadıoğlu Şimşek G, Ceran B, Beşer E, Emre Canpolat F. Troponin I, CK-MB, and inotropic score in hypoxic-ischemic encephalopathy and associated infant mortality. BMC Pediatr. 16 de octubre de 2023;23(1):511.

80. Sobeih AA, El-Baz MS, El-Shemy DM, Abu El-Hamed WA. Tissue Doppler imaging versus conventional echocardiography in assessment of cardiac diastolic function in full term neonates with perinatal asphyxia. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2 de diciembre de 2021;34(23):3896-901.

81. Alawani S, Prakash R, Kumar G, Rudrappa S, Krishnamurthy B. Predictive ability of venous blood nucleated red blood cells counts in term infants with perinatal asphyxia: A diagnostic study. J Clin Neonatol. 2018;7(4):250.

82. Polackova R, Salounova D, Kantor L. Lactate as an early predictor of psychomotor development in neonates with asphyxia receiving therapeutic hypothermia. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 25 de junio de 2018;162(2):144-8.

83. Lansky S, França E, Kawachi I. Social Inequalities in Perinatal Mortality in Belo Horizonte, Brazil: The Role of Hospital Care. Am J Public Health. mayo de 2007;97(5):867-73.

84. SISPRO, Ministerio de Salud y Protección Socia. Clasificación Única de Procedimientos en Salud – CUPS [Internet]. 2020. Disponible en: https://web.sispro.gov.co/WebPublico/Consultas/ConsultarDetalleReferenciaBasica.aspx?Code=CUPS

## 5.2 Pregunta clínica 4

¿Se debería usar medicamentos anticrisis de forma profiláctica añadido a las medidas de soporte generales (líquidos endovenosos, oxígeno según necesidad), en comparación con el uso de solamente medidas de soporte generales, para prevenir la mortalidad y las secuelas graves, en recién nacidos con asfixia perinatal?

### 5.2.1 Antecedentes

En la GPC de 2013 (1), para el manejo general del recién nacido con asfixia perinatal, se priorizaron diferentes preguntas en relación con el uso de medicamentos, comparado con medidas de soporte general. Una de las preguntas fue: ¿Cuál es la efectividad del uso profiláctico de anticonvulsivantes (fenobarbital, carbamazepina, ácido valproico) añadido a las medidas de soporte generales (líquidos endovenosos, nada vía oral, oxígeno según necesidad), en comparación con el uso de solamente medidas de soporte generales, en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal, para disminuir la mortalidad y las secuelas graves (parálisis cerebral)? El grupo desarrollador concluyó no recomendar la administración de anticonvulsivantes profilácticamente como parte del manejo de recién nacidos con asfixia perinatal ya que hay evidencia de que no disminuye ni la mortalidad ni el riesgo de parálisis cerebral.

Para entonces, la evidencia en relación con el uso profiláctico de medicamentos anticonvulsivantes (en su mayoría fenobarbital o fenitoína), fue de calidad moderada y no atribuyó algún efecto protector contra el riesgo de secuelas neurológicas, principalmente parálisis cerebral, ni disminuye la mortalidad. Es importante resaltar que la recomendación se orientó al uso profiláctico de anticonvulsivantes, no al uso terapéutico.

La evidencia indica que la incidencia de asfixia perinatal de niños nacidos a término es variable (2,3); varía entre 2 por 1 000 nacimientos en países de altos recursos, hasta alcanzar una tasa diez veces mayor en países con acceso limitado a la atención materna y neonatal (2). En niños nacidos pretérmino, la incidencia de esta condición es mayor, particularmente en entornos de bajos recursos (4). Esta condición se asocia con una alta morbilidad y mortalidad (5), se estima que aproximadamente el 20 % de los niños afectados muere durante el periodo neonatal y que hasta el 25 % de los supervivientes, presentan complicaciones que a largo plazo pueden variar de leves a potencialmente mortales, y consideran alteraciones neurológicas permanentes, como parálisis cerebral discapacitante, bajo nivel psicomotor, convulsiones, ceguera, pérdida auditiva, entre otras (6).

En este sentido, los recién nacidos que presentan asfixia perinatal requieren atención integral y la interacción de un equipo multidisciplinario para su abordaje inmediato y seguimiento continuo, de manera tal que de acuerdo con las secuelas que presente el neonato, se oriente el tratamiento (5,7). En Colombia, para evitar la mortalidad y la discapacidad, se ha recomendado el uso de la hipotermia; sin embargo, la evidencia en cuanto al uso de diferentes medicamentos para disminuir la mortalidad y las secuelas graves, no ha sido suficiente para recomendar el uso profiláctico de medicamentos como naloxona, alopurinol, vitamina E o medicamentos anticrisis (nueva denominación de los medicamentos anticonvulsivantes) (1).

Evidencia actual podría sugerir el uso de fenobarbital como anticonvulsivo de primera línea, para controlar las convulsiones. Sin embargo, se trata de evidencia de certeza baja para garantizar la aplicabilidad de los resultados. Adicionalmente, no se ha documentado beneficio con el uso de terapia de mantenimiento usando anticonvulsivantes comparado con no realizar mantenimiento (8).

Una RSL realizada por Young y col. en 2016, incluyó 9 ECA sobre el uso de barbitúricos en recién nacidos a término y prematuros tardíos con menos de tres días de vida y asfixia perinatal sin evidencia de crisis convulsivas. Ocho ensayos con 429 lactantes no mostraron una reducción significativa del riesgo de muerte (RR: 0,9; IC 95 %: 0,6 a 1,4); aunque un ensayo pequeño con 31 lactantes mostró que el fenobarbital profiláctico podría reducir el riesgo combinado de muerte o discapacidad neurológica grave (RR: 0,3; IC 95 %: 0,1 a 0,8) (9). Un ECA publicado en el 2013 por Avasiloaiei y col. realizado en Rumania, comparó el fenobarbital con las medidas de apoyo en el tratamiento de asfixia perinatal en 45 recién nacidos. El estudio reportó una mortalidad del 4,6 % en el grupo tratado con fenobarbital en comparación con un 17,4 % en el grupo control ($p$ = 0,0087) (10).

Adicionalmente, como referencia para la presente pregunta, se ha reportado el uso de diferentes dosis de medicamentos anticrisis en neonatos de forma terapéutica, es decir, en quienes tienen documentada una o más crisis. Para fenobarbital, la dosis utilizada se ha reportado entre 20 y 40 mg/Kg, y 5 mg/Kg como dosis de mantenimiento. Para levetiracetam, se han estudiado dosis iniciales entre 10 y 60 mg/Kg. Finalmente, para fenitoína, se ha estudiado una dosis inicial de 20 mg/Kg (8).

Al considerar la magnitud y frecuencia de las secuelas neurológicas secundarias a la asfixia perinatal, así como su requerimiento de tratamiento oportuno, hacen que continúe siendo necesaria más evidencia para definir el uso de medicación anticonvulsivante de manera profiláctica, para mejorar la precisión y síntesis de los resultados. Por lo anterior, y una vez definidos los tópicos relevantes para el abordaje de la asfixia perinatal, el panel de expertos ha decidido oportuno actualizar las recomendaciones sobre el uso de medicamentos anticrisis, añadido a las medidas de soporte general, con el fin de prevenir la mortalidad y secuelas

graves en recién nacidos con asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica.

### 5.2.2 Recomendaciones pregunta 4

**Recomendación 7**

Se sugiere NO USAR de manera profiláctica, medicamentos antricrisis, incluidos fenobarbital, topiramato, levetiracetam, carbamazepina, ácido valproico y fenitoína, en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con diagnóstico de asfixia perinatal.

**Certeza en la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯
**Fuerza de la recomendación:** Condicional en contra

**Justificación**

Dada la elevada carga de mortalidad, discapacidad neurológica y riesgo de encefalopatía hipóxico-isquémica asociados a la AP, el panel identificó una necesidad crítica de revisar la posibilidad de contar con alternativas terapéuticas efectivas que permitan prevenir la progresión del daño neurológico. En este contexto, surge la necesidad de actualizar la evidencia acerca del potencial beneficio del uso profiláctico de medicamentos anticrisis.

La evidencia disponible (proveniente de ensayos clínicos y estudios observacionales que evaluaron fenobarbital y topiramato utilizados de manera profiláctica) muestra que esta estrategia no reduce la mortalidad neonatal, no mejora las secuelas neurológicas ni previene el deterioro cognitivo. En conjunto, estos hallazgos sugieren que el uso profiláctico de medicamentos anticrisis probablemente no ofrece un beneficio clínico significativo en

comparación con las medidas de soporte estándar. Aunque un estudio observacional reportó una reducción en los días de estancia hospitalaria entre los recién nacidos que recibieron profilaxis anticonvulsivante, este desenlace se consideró poco relevante en relación con la mortalidad y las secuelas neurológicas. Por lo tanto, este hallazgo aislado no modifica la interpretación global del beneficio clínico.

El panel identificó efectos no deseables asociados al uso profiláctico de medicamentos anticrisis. En el corto plazo, estos incluyen sedación excesiva, enmascaramiento de crisis epilépticas, depresión respiratoria e hipotensión, todos ellos potencialmente relevantes en neonatos clínicamente inestables. Asimismo, el panel destacó que, en el mediano y largo plazo, es preferible minimizar la exposición farmacológica innecesaria, dada la incertidumbre sobre sus efectos acumulativos y la ausencia de beneficios comprobados en términos de neuroprotección o prevención de secuelas. Finalmente, la certeza de la evidencia es muy baja para todos los desenlaces, debido a limitaciones metodológicas y evidencia indirecta de los estudios.

La interpretación conjunta de estos hallazgos señala que los daños potenciales superan los beneficios no demostrados. Por lo tanto, el balance neto favorece no utilizar medicamentos anticrisis profilácticos en esta población.

Las familias y cuidadores asignan muy alto valor a los desenlaces clínicos relevantes (en especial la reducción de la mortalidad, la prevención de convulsiones y la disminución de secuelas neurológicas graves) y suelen mostrar una fuerte sensibilidad emocional ante cualquier intervención que pudiera ofrecer una mayor probabilidad de supervivencia o un mejor pronóstico neurológico. No obstante, la mayoría no está familiarizada con el

concepto de uso profiláctico de medicamentos anticrisis, lo que puede influir en sus expectativas y en su interpretación de la intervención.

Existe una variabilidad moderada en la forma en que las familias sopesan los beneficios potenciales frente a los riesgos. Esta variabilidad está influenciada por su nivel de alfabetización en salud y por la calidad de la información que reciben: a menor comprensión de los conceptos clínicos, los cuidadores tienden a sobreestimar los beneficios esperados, aun cuando la certeza de la evidencia sea muy baja. Al mismo tiempo, expresan preocupación por la posibilidad de eventos adversos, la necesidad de incrementos de dosis o la aparición de complicaciones que puedan empeorar el estado clínico del neonato.

Desde la perspectiva del uso de recursos, la implementación de medicamentos anticrisis de forma profiláctica en recién nacidos con AP implicaría demandas adicionales tanto clínicas como financieras en comparación con las medidas de soporte habituales. Estos requerimientos incluyen el costo directo de los medicamentos (principalmente fenobarbital y topiramato), la necesidad de personal especializado para su administración y vigilancia estrecha, así como monitoreo continuo de funciones neurológicas, respiratorias y hemodinámicas. Esto último exige mayor dedicación de enfermería y disponibilidad de equipos de soporte, laboratorio y seguimiento.

Estas necesidades pueden traducirse en mayor ocupación de las unidades neonatales, incremento en el consumo de medicamentos e insumos, y prolongación de la estancia hospitalaria. La evidencia económica indirecta proveniente de países de ingresos bajos y medianos muestra que la atención de la AP ya representa entre 8 % y 9 % del ingreso anual familiar, principalmente debido a costos de hospitalización y tratamiento farmacológico. En este contexto, introducir una estrategia profiláctica sin eficacia comprobada

podría aumentar los costos globales del sistema y de las familias sin aportar un beneficio clínico claro.

En términos de equidad, la implementación del uso profiláctico de medicamentos anticrisis sería probablemente desfavorable, ya que su aplicación segura requiere monitoreo continuo, soporte tecnológico y personal entrenado, recursos que se concentran principalmente en servicios de salud de alta complejidad. En muchos entornos de mediana o baja complejidad, estas capacidades son limitadas o inexistentes, lo que generaría brechas adicionales en la calidad del cuidado.

A pesar de que el país cuenta con la disponibilidad de fenobarbital, la aceptabilidad del uso profiláctico de medicamentos anticrisis en recién nacidos con AP es generalmente baja entre los profesionales de la salud. El panel no considera apropiado administrar medicamentos anticrisis de forma preventiva en ausencia de crisis documentadas, debido a la falta de evidencia que demuestre beneficios clínicos y a la posibilidad de generar efectos adversos innecesarios.

| **Dominio EtD** | **Juicio** |
|---|---|
| Problema prioritario | Sí |
| Efectos deseables | Triviales |
| Efectos no deseables | Pequeños |
| Certeza en la evidencia | Muy baja |
| Valores y preferencias | Posiblemente incertidumbre o variabilidad importantes |
| Balance de efectos | Probablemente favorece la comparación |
| Recursos requeridos | Moderados |

| | |
|---|---|
| Certeza en la evidencia del uso de recursos | Muy baja |
| Costo-efectividad | No se incluyeron estudios |
| Equidad | Probablemente reducida |
| Aceptabilidad | Baja |
| Factibilidad | Probablemente no |

### 5.2.3 Identificación de la evidencia

Se realizó una búsqueda de RSL en bases de datos electrónicas y fuentes secundarias. Se encontraron 27 registros, de los cuales ninguno de los estudios evaluados en texto completo logró responder total o parcialmente la pregunta, razón por la que se excluyeron. Posteriormente, se realizó una búsqueda de estudios primarios en bases de datos electrónicas y fuentes secundarias. Se encontraron 518 registros y se recuperaron 3 estudios adicionales por bola de nieve. En total, se evaluaron 407 estudios por título y resumen, de los cuales se incluyeron 13 estudios primarios.

La búsqueda identificó únicamente estudios que evaluaron fenobarbital y topiramato, tanto en el contexto de manejo habitual como en combinación con hipotermia terapéutica. No se encontraron estudios que evaluaran otros medicamentos anticrisis ni que reportaran resultados relacionados con eventos adversos o adherencia al tratamiento. La información detallada del proceso se presenta en el Anexo 7.

### 5.2.4 Síntesis de la evidencia

A continuación, se describen los hallazgos organizados por tipo de intervención y desenlace clínico.

#### 5.2.4.1 Fenobarbital profiláctico en comparación con manejo usual

Para esta comparación se encontraron 9 estudios que analizaron el uso de fenobarbital con manejo usual según los protocolos institucionales de atención al recién nacido con AP. Entre ellos, 4 ensayos controlados aleatorizados y 4 estudios observacionales. Dos de los estudios (Sarkar y col. (2012) (11) y Meyn y col. (2010) (12) se realizaron en el contexto de hipotermia terapéutica.

El ensayo controlado aleatorizado de Avasiloaiei y col. (2013) (10) evaluó el uso de fenobarbital en dosis altas y EPO, en comparación con el manejo usual, en 67 neonatos nacidos a término con AP, con el fin de analizar el efecto en el estrés oxidativo, la mortalidad y el pronóstico neurológico hasta los 18 meses de edad. Los participantes fueron asignados a tres grupos: tratamiento de soporte (oxígeno, expansores de volumen, inotrópicos, diuréticos, antibióticos), fenobarbital intravenoso (40 mg/kg) o EPO subcutánea (1 000 UI/kg/día por tres días). Se evaluaron parámetros bioquímicos de estrés oxidativo, así como la evolución clínica neurológica y el desarrollo mediante la escala de Bayley II.

El ensayo controlado aleatorizado de Gathwala y col. (2011) (13) evaluó el uso de fenobarbital en dosis altas en comparación con manejo usual, en 72 neonatos nacidos a término con asfixia severa al nacer, con el fin de analizar el efecto en el estrés oxidativo y examen neurológico. Los recién nacidos fueron asignados a una infusión intravenosa de fenobarbital (40 mg/kg) dentro de las dos primeras horas de vida, o a un grupo control que no recibió fenobarbital. Todos los participantes recibieron manejo médico según el protocolo institucional. Se

realizaron determinaciones en líquido cefalorraquídeo de malondialdehído, superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa a las 12 ± 2 horas de vida, además de evaluaciones neurológicas al mes de seguimiento que incluyeron RM y EEG.

El ensayo controlado aleatorizado de Singh y col. (2005) (14) evaluó el uso de fenobarbital en comparación con manejo usual, en neonatos a término y cercanos al término (≥ 34 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica diagnosticada en las primeras seis horas de vida, con el fin de analizar la mortalidad, las anormalidades neurológicas al egreso y la incidencia de convulsiones. Los recién nacidos fueron asignados aleatoriamente a recibir una dosis intravenosa de fenobarbital (20 mg/kg) dentro de las seis primeras horas de vida o a un grupo control que no recibió medicación. Ambos grupos recibieron el manejo médico estándar institucional. Se realizaron evaluaciones clínicas neurológicas diarias, estudios de neuroimagen y ultrasonido craneal, además de exámenes de líquido cefalorraquídeo y seguimiento hasta los tres meses de edad

El ensayo controlado aleatorizado de Vargas y col. (2004) (15) incluyó 73 recién nacidos de término o postérmino con asfixia perinatal con el fin de evaluar la utilidad del fenobarbital para prevenir la encefalopatía hipóxico-isquémica y complicaciones asociadas. Los neonatos fueron asignados al azar a un grupo experimental, que recibió fenobarbital a 40 mg/kg dentro de la primera hora de vida, o a un grupo control, en el que se administró fenobarbital solo en caso de convulsiones, a dosis habitual (20 mg/kg inicialmente). Se evaluaron niveles séricos de fenobarbital, la presencia de EHI según la clasificación de Sarnat y complicaciones multisistémicas secundarias a la asfixia.

El ensayo controlado aleatorizado de Hall y col. (1998) (16) incluyó 31 recién nacidos de término con asfixia perinatal severa, con el fin de evaluar si la administración temprana de fenobarbital en dosis altas podía reducir las convulsiones neonatales y mejorar el pronóstico neurológico a largo plazo. Los

participantes fueron asignados a fenobarbital intravenoso (40 mg/kg en infusión de una hora dentro de las primeras horas de vida), o a un grupo control en el que se administró fenobarbital solo en caso de convulsiones. Se evaluaron concentraciones séricas y de líquido cefalorraquídeo de LDH y CK, la ocurrencia de convulsiones y el desarrollo neurológico mediante pruebas estandarizadas (Gessell, Bayley o Stanford-Binet) hasta los tres años de vida.

El estudio retrospectivo de casos y controles de Ajayi y col. (1998) (17) incluyó 148 recién nacidos a término con asfixia perinatal, con el fin de evaluar los efectos del uso temprano de fenobarbital antes del desarrollo de encefalopatía hipóxico isquémica. Los participantes fueron distribuidos en dos grupos según la práctica clínica de los pediatras tratantes: un grupo recibió fenobarbital en las primeras horas tras la reanimación (10 mg/kg de dosis de carga) y un grupo que recibió fenobarbital luego de la aparición de convulsiones o signos de encefalopatía. Se evaluó la ocurrencia de convulsiones y mortalidad neonatal (no se especificó el tiempo de seguimiento).

El estudio de cohorte de Svenningsen y col. (1982) (18) incluyó 35 recién nacidos a término con asfixia neonatal severa, con el fin de evaluar un abordaje de cuidados intensivos que incluyó la administración temprana de fenobarbital. El primer grupo fue tratado con manejo convencional que incluyó ventilación y corrección de acidosis, transfusión sanguínea si era necesario y en el vaso de tener convulsiones se dio manejo con diazepam, fenobarbital (8 mg/kg intramuscular o perioral) y piridoxina si no había respuesta. El segundo grupo incluyó fenobarbital con dosis inicial de 10 mg/kg durante la primera hora de nacimiento, seguido de 10 mg/kg/día independiente de la ocurrencia de convulsiones; también se administró corticosteroides y diuréticos adicional al soporte ventilatorio temprano, corrección de acidosis y transfusión sanguínea si era necesario. Se evaluó el neurodesarrollo, la ocurrencia de convulsiones y las secuelas neurológicas hasta los 18 meses de edad.

**Estudios en el contexto de hipotermia terapéutica:**

El estudio de cohorte de Sarkar y col. (2012) (11) incluyó 68 recién nacidos ≥ 36 semanas con encefalopatía hipóxico isquémica moderada o severa, con el fin de evaluar el efecto de la administración de fenobarbital antes del inicio de la hipotermia terapéutica. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: aquellos que recibieron fenobarbital previo a la hipotermia terapéutica y aquellos que no recibieron fenobarbital antes ni durante la hipotermia. Se evaluó la ocurrencia de convulsiones, la mortalidad neonatal y la presencia de lesiones en resonancia magnética cerebral realizadas a los 7–10 días de vida.

El estudio retrospectivo de cohorte de Meyn y col. (2010) (12) incluyó 42 recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica sometidos a hipotermia corporal total, con el fin de evaluar si la administración profiláctica de fenobarbital podía potenciar el efecto neuroprotector de la hipotermia. A discreción del pediatra tratante, un grupo recibió una dosis profiláctica de fenobarbital de 40 mg/kg al inicio de la hipotermia. Otro grupo recibió fenobarbital luego de la sospecha clínica de convulsiones. Se evaluó la presencia de convulsiones durante la hospitalización, la mortalidad y el neurodesarrollo a los 18–49 meses mediante seguimiento clínico y entrevistas a cuidadores.

**Desenlace 1: mortalidad neonatal**

No se encontraron diferencias entre fenobarbital y el manejo usual. En particular Singh y col. (2005) (14) reportaron mortalidad al alta en 20% de los neonatos del grupo fenobarbital frente a 15 % en el control (RR: 1,3; IC 95 %: 0,4 a 4,9). En el subgrupo con encefalopatía moderada a severa, la mortalidad al alta hospitalaria fue de 25 % en el grupo que recibió fenobarbital comparado con 17,6 % en el control (RR: 1,4; IC 95 %: 0,4 a 5,1). En este mismo subgrupo el desenlace combinado de muerte o alteración neurológica se observó en 55 % en

el grupo fenobarbital frente a 70 % en el grupo control (RR: 0,8; IC 95 %: 0,5 a 1,3). La certeza de la evidencia es baja para todas las estimaciones.

De forma similar, Sarkar y col. (2012) (11) no reportaron asociación entre el tratamiento y mortalidad neonatal (OR: 1,4; IC 95 %: 0,4 a 5,5; certeza de la evidencia muy baja). Ajayi y col. (1998) (17) no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad del grupo tratado con fenobarbital (12 %) en comparación con el grupo control (OR: 2,4; IC 95 %: 0,7 a 8,0); la certeza de la evidencia es muy baja. Meyn y col. (2010) (12) no encontraron diferencias significativas en la mortalidad (0 % en el grupo con fenobarbital frente a 14 % en el control, $p = 0,3$) ni en la combinación de muerte o alteración del neurodesarrollo (23 % comparado con 42 %, $p = 0,3$; certeza de la evidencia muy baja). Asimismo, Vargas y col. (2004) (15) no registraron fallecimientos en ninguno de los grupos al final del seguimiento intrahosptalario (certeza de la evidencia baja).

En el estudio de Avasiloaiei y col. (2013) (10) el 5 % de los participantes del grupo fenobarbital fallecieron, 5 % en el grupo con EPO y 17 % en el grupo control (no se reporta valor de p; certeza de la evidencia muy baja). En Hall y col. (1998) (16) la mortalidad fue menor en el grupo con fenobarbital (13,3 %) en comparación con el control (25 %, p = 0,003; certeza de la evidencia muy baja). Y en Svenningsen y col. (1982) (18) la mortalidad fue significativamente menor en el grupo con fenobarbital (15,8 %) en comparación con el grupo control (50 %; $p < 0,05$; certeza de la evidencia muy baja).

En conjunto, la evidencia disponible indica resultados inconsistentes respecto al efecto del fenobarbital sobre la mortalidad neonatal: mientras que varios estudios no encontraron diferencias frente al manejo usual, algunos ensayos reportaron menor mortalidad en el grupo tratado. Sin embargo, debido a las

limitaciones metodológicas y la imprecisión de las estimaciones, la certeza de la evidencia es baja a muy baja.

**Desenlace 2: Secuelas neurológicas mayores**

4 estudios evaluaron el efecto del fenobarbital en la evolución neurológica diferente a ocurrencia de convulsiones. En Singh y col. (2005) (14), la proporción de recién nacidos con examen neurológico anormal al alta fue menor en el grupo tratado con fenobarbital (30 % en comparación con 53 %; RR: 0,6; IC 95 %: 0,3 a 1,3), con resultados similares a los tres meses (15 % en comparación con 41 %; RR: 0,4; IC 95 %: 0,1 a 1,2). En el subgrupo con encefalopatía moderada a severa, también se observaron menores proporciones de alteraciones neurológicas tanto al alta (40 % en comparación con 64 %; RR: 0,6; IC 95 %: 0,3 a 1,3) como a los tres meses (20 % en comparación con 50 %; RR: 0,4; IC 95 %: 0,1 a 1,3). Sin embargo, las diferencias no alcanzaron significación estadística y la certeza de la evidencia fue baja.

En Vargas y col. (2004) (15), la frecuencia de signos neurológicos anormales al egreso fue ligeramente menor en el grupo con fenobarbital (2,7 %) en comparación con el grupo control (5,6 %), aunque no se presentan datos de significación estadística. La certeza de la evidencia es baja.

En Hall y col. (1998) (16), un seguimiento más prolongado mostró diferencias notables: a los tres años, el 73,3 % de los niños en el grupo con fenobarbital presentaron un desarrollo neurológico normal, frente a solo el 18,8 % en el grupo control (p = 0,003). La certeza de la evidencia es muy baja.

Finalmente, en Svenningsen y col. (1982) (18), entre los 24 sobrevivientes evaluados al año, las alteraciones del neurodesarrollo fueron menos frecuentes

en el grupo tratado con fenobarbital (18,8 % en comparación con 50 %; p < 0,01). La certeza de la evidencia es muy baja.

En conjunto, aunque algunos estudios sugieren una posible reducción en la incidencia de secuelas neurológicas con fenobarbital, las estimaciones son imprecisas, varían en el tiempo de seguimiento y en varios casos no alcanzan significación estadística. La certeza global de la evidencia para este desenlace es baja a muy baja.

**Desenlace 3: deterioro cognitivo**

Dos estudios evaluaron el neurodesarrollo en la población de estudio. En Avasiloaiei y col. (2013) (10) se reportó una menor proporción de retraso en los diferentes dominios entre los lactantes tratados con fenobarbital frente a los que recibieron cuidado usual a los 12 meses con la Escala Bayley II. El retraso cognitivo fue del 4,6 % en el grupo fenobarbital comparado con el 26,1 % en el grupo control; en la expresión del lenguaje, del 9,1 % frente a 30,4 %; y en el desarrollo motor, del 4,6 % frente a 13,1 %. No se informaron valores de significancia estadística. La certeza de la evidencia es muy baja para todas las estimaciones.

Por su parte, en Meyn y col. (2010) (12), el seguimiento a 18–49 meses no mostró diferencias significativas en la tasa de alteración del neurodesarrollo (23 % en el grupo fenobarbital en comparación con 45 % en el grupo control; p = 0,3). La certeza de la evidencia es muy baja.

En conjunto, aunque algunos resultados sugieren un posible beneficio del fenobarbital en la reducción de retrasos cognitivos y del neurodesarrollo, la evidencia es inconsistente y la certeza global se considera muy baja.

**Desenlace 4: tiempo de hospitalización**

Únicamente Meyn y col. (2010) (12) evaluó este desenlace. Se reportó que los recién nacidos tratados con fenobarbital de manera profiláctica tuvieron una estancia hospitalaria más corta (media de 17 ± 12 comparado con 21 ± 17 días en el control, $p < 0,0001$) y fueron dados de alta con tratamiento anticonvulsivante en menor proporción (10 % comparado con 45 %, $p = 0,01$). La certeza de la evidencia es muy baja.

### 5.2.4.2 Fenobarbital profiláctico comparado con placebo

El ensayo controlado aleatorizado de Velaphi y col. (2013) (19) incluyó 94 recién nacidos con edad gestacional ≥ 34 semanas y peso ≥ 2 000 g que adicionalmente tuvieron déficit de base de ≥ 16 mmol/l en los gases arteriales dentro de una hora postparto y una puntuación de Apgar de < 7 a los 5 minutos, o requirieron reanimación durante más de 5 minutos. El estudio evaluó la eficacia de fenobarbital profiláctico en la reducción de incidencia de convulsiones, la gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica y la mortalidad neonatal. Los participantes fueron asignados fenobarbital intravenoso a dosis de 40 mg/kg dentro de las primeras seis horas de vida o placebo (solución salina). Se evaluó la ocurrencia de convulsiones, la progresión y gravedad de la EHI según la clasificación de Sarnat, y la mortalidad al egreso hospitalario.

**Desenlace 1: Mortalidad neonatal**

El estudio de Velaphi y col. (2013) (19) reportó que la proporción de pacientes que fallecieron fue similar entre ambos grupos: 42,0 % en el grupo de fenobarbital frente al 45,5 % en el grupo control (RR: 0,9; IC 95 %: 0,6 a 1,5; p = 0,736). Además, reportó que las tasas de mortalidad en pacientes con EHI II o III no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos (21,4 %

comparado con 28,0 %; RR: 0,8; IC 95 %: 0,3 a 2,0; *p* = 0,580). La certeza de la evidencia es moderada.

En conjunto, la evidencia disponible sobre el uso de fenobarbital en recién nacidos con EHI, tanto en el contexto de hipotermia terapéutica como fuera de él, muestra resultados inconsistentes y con certeza baja a muy baja para todos los desenlaces analizados (mortalidad, secuelas neurológicas mayores, deterioro cognitivo y tiempo de hospitalización). Varios estudios no encuentran diferencias significativas frente al manejo usual o placebo y, aunque algunos estudios sugieren posibles beneficios en la reducción de mortalidad, secuelas neurológicas o duración de la estancia hospitalaria, las estimaciones son imprecisas, carecen de potencia estadística y están afectadas por importantes limitaciones metodológicas (diseños observacionales o ensayos pequeños, riesgo de sesgo, ausencia de cegamiento, heterogeneidad en criterios de inclusión, dosis y momento de administración, y variabilidad en la duración y método de seguimiento). En este contexto, la evidencia disponible no permite concluir con certeza que el fenobarbital profiláctico o precoz aporte un beneficio consistente sobre los desenlaces críticos, más allá de su uso como tratamiento de las convulsiones.

#### 5.2.4.3 Topiramato profiláctico comparado con manejo usual

El ensayo controlado aleatorizado de Filippi y col. (2018) (20), incluyó 44 recién nacidos a término con encefalopatía hipóxico isquémica moderada o severa, con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia del topiramato añadido a la hipotermia terapéutica. Los participantes fueron asignados a recibir hipotermia más topiramato oral (10 mg/kg/día por tres días) o hipotermia sola.

Se realizaron evaluaciones de seguridad mediante parámetros cardiorrespiratorios seriados y pruebas de laboratorio (función renal, hepática y

pruebas metabólicas), así como determinaciones farmacocinéticas de topiramato en sangre. Como desenlace primario se consideró la frecuencia combinada de mortalidad y discapacidad del neurodesarrollo a los 18–24 meses. Los desenlaces secundarios incluyeron la incidencia de epilepsia, ceguera, hipoacusia, resultados en neuroimágenes por resonancia magnética, y desarrollo cognitivo, motor y del lenguaje evaluado con la Escala Bayley III.

**Desenlace 1: mortalidad neonatal**

En el estudio de Filippi y col. (2018) (20) no se encontraron diferencias significativas en la combinación de muerte y trastorno severo del neurodesarrollo (33,3 % en el grupo topiramato profiláctico comparado con 30,4 % en el control; RR: 1,1; IC 95 %: 0,5 a 2,6; *p* = 0,841). La certeza de la evidencia es baja.

**Desenlace 2: secuelas neurológicas mayores**

En el estudio de Filippi y col. (2018) (20) no hubo diferencias en la frecuencia de eventos entre el grupo tratado en comparación con el grupo control con relación a: epilepsia (14,3 % comparado con 30,4 %; RR: 0,5; IC 95 %: 0,1 a 1,6; *p* = 0,211), pérdida de la audición (11,1 % comparado con 9,1 %; RR: 1,2; IC 95 %: 0,2 a 7,8; *p* = 0,837), ceguera (15,0 % en ambos grupos; RR: 0,7; IC 95 %: 0,2 a 2,4) y parálisis cerebral a 18-24 meses (35 % comparado con 27,3 %; RR: 1,2; IC 95 %: 0,5 a 2,9; *p* = 0,599). La certeza de la evidencia es baja para todas las estimaciones.

**Desenlace 3: deterioro cognitivo**

En el estudio de Filippi y col. (2018) (20) no se observaron diferencias significativas entre los grupos en los distintos dominios del neurodesarrollo. Para el puntaje *compuesto cognitivo* < 70, la proporción fue de 30,0 % en el grupo topiramato frente a 27,3 % en el control (RR: 1,1, IC 95 %: 0,4 a 2,9; *p* = 0,849), y para el punto de corte < 85, de 45,0 % comparado con 36,4 % (RR: 1,2; IC 95 %: 0,6 a 2,6; *p* = 0,580). En el *dominio motor*, los puntajes compuestos <70 se observaron en 30,0 % comparado con 31,8 % (RR: 0,9; IC 95 %: 0,4 a 2,2; *p* = 0,901), mientras que con un punto de corte < 85, en 35,0 % comparado con 40,9 % (RR: 0,9; IC 95 %: 0,4 a 1,9; *p* = 0,702). Para el *lenguaje*, los puntajes compuestos < 70 correspondieron a 38,9 % en el grupo topiramato frente a 33,3 % en el control (RR: 1,7; IC 95 %: 0,5 a 2,7; *p* = 0,727), y puntajes < 85 en 55,6 % comparado con 52,4 % (RR: 1,1; IC 95 %: 0,6 a 1,9; *p* = 0,848). La certeza de la evidencia es baja para todas las estimaciones.

#### 5.2.4.4 Topiramato profiláctico comparado con placebo

El ensayo clínico aleatorizado de Nuñez-Ramiro y col. (2019) (21) incluyó 110 recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica que requirieron hipotermia terapéutica, con el fin de evaluar la eficacia y seguridad del topiramato como coadyuvante a la hipotermia. Los participantes fueron asignados a recibir topiramato oral por sonda nasogástrica (dosis inicial de 5 mg/kg y mantenimiento de 3 mg/kg/día por 5 días) o placebo, iniciado dentro de las primeras seis horas de vida. El desenlace primario fue la reducción de la actividad convulsiva durante la hospitalización evaluada mediante monitoreo continuo de EEG. Entre los desenlaces secundarios se consideraron la

mortalidad, la severidad del daño cerebral evaluada con resonancia magnética, y marcadores de estrés oxidativo.

**Desenlace 1: Mortalidad neonatal**

En el estudio de Nuñez y col. (2019) (21) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre el grupo tratado con topiramato y el grupo placebo. En total, fallecieron 10 recién nacidos en el grupo placebo (19,2 %) comparado con 5 en el grupo con topiramato (9,2 %; $p$ = 0,123). La certeza de la evidencia es baja.

La evidencia disponible, proveniente de dos ensayos clínicos aleatorizados, muestra que la adición de topiramato a la hipotermia terapéutica no reduce la mortalidad neonatal ni mejora los desenlaces neurológicos a corto o mediano plazo en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa. Tanto Filippi (2018) como Nuñez-Ramiro (2019) no encontraron diferencias significativas frente a placebo o hipotermia sola en mortalidad, discapacidad del neurodesarrollo, epilepsia, ceguera, hipoacusia, parálisis cerebral o desempeño cognitivo, motor y del lenguaje medido con Bayley III. Las estimaciones son imprecisas y los tamaños muestrales pequeños, lo que limita la potencia estadística para detectar diferencias. Aunque los estudios sugieren que el topiramato es seguro y no incrementa eventos adversos, la certeza de la evidencia es baja debido a la imprecisión, heterogeneidad y limitaciones metodológicas. En conjunto, la evidencia actual no respalda el uso de topiramato profiláctico como terapia neuroprotectora adicional a la hipotermia en esta población.

### 5.2.4.5 Medicamentos anticrisis comparado con manejo usual

El estudio de Natarajan y col. (2018) (22) fue un análisis secundario del ensayo clínico aleatorizado en recién nacidos a término o casi a término con encefalopatía hipóxico isquémica moderada o severa. El objetivo fue explorar la asociación entre la administración de medicamentos de sedación-analgesia (SA) y anticrisis durante las primeras 72 horas de vida y el desenlace combinado de muerte o discapacidad a los 18–22 meses de edad.

Se incluyeron 208 lactantes que habían sido aleatorizados previamente a recibir hipotermia terapéutica o normotermia. La exposición a SA y medicamentos anticrisis se registró en cinco momentos (antes de la aleatorización, basal, 24, 48 y 72 horas). Los medicamentos de SA más usados fueron morfina, fentanilo y midazolam, mientras que el 72 % de los pacientes recibió anticrisis (fenobarbital, lorazepam, fenitoína, paraldehído y otros).

**Desenlace 1: mortalidad neonatal**

En el estudio de Natarajan y col. (2018) (22) la exposición a medicamentos anticrisis durante las primeras 72 horas de vida se asoció con un mayor riesgo del desenlace combinado de mortalidad y discapacidad a los 18 meses de edad, con un OR ajustado de 2,5 (IC 95 %: 1,1 a 5,9). La certeza de la evidencia es muy baja.

**Desenlace 2: tiempo de hospitalización**

En el estudio de Natarajan y col. (2018) (22) la duración media de estancia hospitalaria fue más corta en los recién nacidos que no recibieron sedación, analgesia ni medicamentos anticrisis (13,6 días; DE: 13,3), en comparación con aquellos expuestos a medicamentos. Los lactantes tratados únicamente con

sedación y analgesia permanecieron hospitalizados por una media de 23,9 días (DE: 22,1), mientras que en el grupo que recibió solo medicamentos anticrisis la estancia fue de 18,9 días (DE: 17,3). En los que recibieron tanto sedación/analgesia como medicamentos anticrisis, la media de hospitalización fue de 16,3 días (DE: 15,8). Estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p$ = 0,08) y la certeza de la evidencia es muy baja.

#### 5.2.4.6 Levetiracetam, carbamazepina, ácido valproico y fenitoína profilácticos

En la búsqueda realizada, no se identificaron estudios que involucraron el uso de estos medicamentos en relación con la pregunta planteada.

Por otro lado, para todo el cuerpo de evidencia, no fueron reportados eventos adversos, ni adherencia, los cuales fueron desenlaces priorizados para la pregunta.

En conjunto, la evidencia disponible sobre el uso de medicamentos anticrisis en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica no demuestra beneficio clínico cuando se administran de manera profiláctica o en ausencia de convulsiones. El único estudio que evaluó la exposición temprana a anticrisis mostró una asociación con mayor riesgo de muerte o discapacidad, probablemente influenciada por confusión por indicación, por lo que la certeza es muy baja. Tampoco se observaron reducciones consistentes en la mortalidad, secuelas neurológicas, deterioro cognitivo ni estancia hospitalaria. Adicionalmente, no se identificaron estudios que evaluaran levetiracetam, carbamazepina, ácido valproico o fenitoína como profilaxis.

### 5.2.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

La evidencia que sustenta los dominios EtD fue recopilada a partir de múltiples fuentes complementarias. En primer lugar, se utilizó la revisión sistemática realizada para dar respuesta a la pregunta específica de investigación (Anexo 7). Adicionalmente, se llevó a cabo una revisión complementaria de factores contextuales relevantes para la toma de decisiones (Anexo 19). Esta información se integró con la evidencia aportada por los expertos clínicos, así como con datos procedentes de bases de datos nacionales, en particular las bases del INVIMA (Anexo 20), con el fin de asegurar una valoración integral, contextualizada y pertinente de los dominios EtD.

#### 5.2.5.1 Efectos deseables

La evidencia disponible no demuestra una magnitud de beneficio clínico consistente en la reducción de mortalidad ni en la preservación del desarrollo neurológico. En el desenlace de convulsiones, los estudios muestran resultados en ambas direcciones, sin alcanzar el umbral de diferencia mínimamente importante (≥ 50 % de reducción relativa) respecto al riesgo basal, y ningún estudio incorporó monitoreo por videoelectroencefalografía, lo que limita la validez de las mediciones. En cuanto a secuelas neurológicas mayores, se observa una alta heterogeneidad en la medición de los desenlaces y las medidas de efecto, con estimaciones imprecisas y certeza muy baja.

El estudio observacional de Meyn y col. (2010) (12) fue el único estudio que evaluó la duración de la estancia hospitalaria. Este estudio reportó una reducción promedio de 4 días en el grupo tratado con fenobarbital. Sin embargo, esta diferencia aislada no constituye un beneficio neto, dado que no es consistente

con otros estudios en cuanto a mejoras en los otros desenlaces críticos evaluados.

En conclusión, el dominio se califica como de efectos deseables triviales, debido al alto nivel de incertidumbre que documenta tales beneficios.

#### 5.2.5.2 Efectos no deseables

En la revisión de la evidencia no se encontraron estudios que reportaran efectos adversos asociados al uso profiláctico de medicamentos anticrisis en recién nacidos con AP. Sin embargo, desde la práctica clínica y la experiencia de enfermería, los padres y cuidadores expresan preocupación por la posibilidad de efectos indeseables inmediatos (como sedación excesiva, enmascaramiento de crisis epilépticas, depresión respiratoria o hipotensión) y consecuencias neurológicas a largo plazo (como alteraciones cognitivas o dependencia farmacológica). Aunque estos temores reflejan más una incertidumbre anticipatoria que una evidencia comprobada, deben considerarse éticamente relevantes, dado que influyen en la confianza, adherencia y toma de decisiones informadas de las familias. En ausencia de datos epidemiológicos que confirmen o descarten tales riesgos, este dominio se valora como de efectos no deseables pequeños, reconociendo la necesidad de investigación adicional que esclarezca el perfil de seguridad de estos medicamentos en contextos profilácticos.

#### 5.2.5.3 Balance riesgo-beneficio

A partir de la evidencia sintetizada, el balance riesgo–beneficio de los medicamentos evaluados (fenobarbital y topiramato) en recién nacidos con AP no respalda su uso profiláctico rutinario ni su adición sistemática a la hipotermia terapéutica.

Para fenobarbital comparado con manejo usual, varios estudios sugieren una posible reducción de convulsiones, pero con resultados heterogéneos e incluso un estudio con efecto opuesto, como el estudio de Ajayi y col. (1998) (17); Adicionalmente, no se demuestra un beneficio consistente en mortalidad ni en secuelas neurológicas o desarrollo cognitivo. La certeza de la evidencia es en su mayoría baja o muy baja en la mayoría de los casos, principalmente debido a moderado riesgo de sesgo y estimaciones imprecisas.

En la comparación entre fenobarbital y placebo realizada por Velaphi y col. (2013) (19) la mortalidad no difiere entre grupos.

Respecto a topiramato como adyuvante de la hipotermia reportado en el estudio de Filippi y col (20) y Nuñez y col (21), los ensayos clínicos que lo evaluaron no muestra beneficios clínicos significativos en mortalidad ni en dominios específicos del neurodesarrollo.

Finalmente, la comparación entre diversos medicamentos anticrisis y otros medicamentos para la sedación y analgesia o ausencia de estos, reportados por Natarajan y col. (2018) (22), indica mayor mortalidad o discapacidad con el uso de medicamentos anticrisis. Sin embargo, se trata de un análisis secundario de un ensayo clínico que evaluó la hipotermia terapéutica comparado con normotermia. No se podría descartar que en el análisis de Natarajan y col. (2018) (22) exista sesgo por indicación, en donde aquellos lactantes con mayor severidad recibieron mayor número de medicamentos, entre ellos medicamentos anticrisis.

Si bien los padres y cuidadores otorgan un alto valor emocional y moral a la posibilidad de prevenir convulsiones o secuelas neurológicas, la magnitud de los beneficios clínicos observados es muy pequeña e inconsistente, y la certeza de la evidencia es muy baja. La literatura disponible no documenta efectos adversos

derivados de su uso profiláctico; sin embargo, desde la práctica clínica y la experiencia del equipo de enfermería, persiste preocupación razonable por la posibilidad de efectos adversos en el corto y largo plazo. Por tanto, el dominio se califica como de balance riesgo/beneficio que no favorece la intervención o el comparador, dado que los posibles beneficios no superan con claridad los riesgos potenciales ni la incertidumbre científica existente.

#### 5.2.5.4 Certeza global de la evidencia

Para la evaluación global de la certeza de la evidencia se consideraron todas las comparaciones de manera conjunta, priorizando la certeza más baja. En general, la certeza de la evidencia sobre el uso profiláctico de medicamentos anticrisis en recién nacidos con asfixia perinatal es muy baja, debido al pequeño número de estudios, tamaño muestral limitado, inconsistencia en los resultados y falta de evidencia sobre efectos indeseables a mediano y largo plazo. Solo un estudio, comparando fenobarbital con placebo, tuvo certeza moderada para mortalidad. Sin embargo este resultado no modifica la certeza global dada por los demás estudios que informaron también el desenlace de mortalidad. La muy baja certeza en la evidencia refuerza la necesidad de prudencia en la recomendación final, de tal manera que haya un balance apropiado entre la esperanza legítima de los padres y familiares y la responsabilidad del equipo clínico de evitar intervenciones potencialmente ineficaces o perjudiciales.

#### 5.2.5.5 Valores y preferencias

Los padres y familiares de recién nacidos con asfixia perinatal otorgan altísimo valor a los desenlaces deseables (especialmente la reducción de mortalidad, convulsiones y secuelas neurológicas graves) y manifiestan una gran sensibilidad emocional frente a cualquier intervención que ofrezca esperanza de

supervivencia o menor daño neurológico, sin tener en cuenta la noción profiláctica de su uso. Sin embargo, existe variabilidad moderada en la forma en que valoran los posibles riesgos y beneficios, influenciada por el nivel de alfabetización en salud y la información recibida. A menor alfabetización en salud los padres y familiares tienden a sobrevalorar los beneficios esperados, independiente del nivel de certeza que acompañe el beneficio de la intervención. A los padres y familiares les preocupa que se añada un incremento de la dosis de manera paulatina, además de que se generen eventos adversos que quizás puedan ser de manejo complejo o que puedan complicar el cuadro clínico del neonato.

#### 5.2.5.6 Recursos (costos) requeridos

La implementación del uso profiláctico de medicamentos anticrisis en recién nacidos con asfixia perinatal implicaría requerimientos adicionales de recursos clínicos y financieros en comparación con el manejo habitual. Estos recursos incluyen el costo directo de medicamentos (principalmente fenobarbital y topiramato), la necesidad de personal especializado para su administración y vigilancia, así como monitoreo continuo de funciones neurológicas, respiratorias y hemodinámicas, lo que demanda mayor tiempo de enfermería y disponibilidad de equipos de soporte y laboratorio. En contextos hospitalarios de mediana y baja complejidad, estas exigencias podrían traducirse en mayor ocupación de unidades neonatales y consumo adicional de medicamentos, insumos y días de hospitalización. La evidencia económica indirecta proveniente de países de ingresos bajos y medianos indica que la atención de la asfixia perinatal ya representa entre el 8 % y el 9 % del ingreso anual familiar, principalmente por costos de hospitalización y medicamentos, lo que sugiere que la introducción de una terapia profiláctica sin eficacia comprobada aumentaría los costos globales sin un beneficio clínico claro.

#### 5.2.5.7 Certeza en la evidencia de los recursos requeridos

No se identificaron estudios que evaluaran de manera directa los costos o requerimientos de recursos asociados al uso profiláctico de medicamentos anticrisis en recién nacidos con asfixia perinatal.

#### 5.2.5.8 Costo efectividad

No se identificaron estudios de evaluación económica que analizaran la costo-efectividad del uso profiláctico de medicamentos anticrisis (como fenobarbital o topiramato) en recién nacidos con asfixia perinatal. La incertidumbre sobre la magnitud del beneficio clínico, junto con la baja certeza de la evidencia en los desenlaces críticos (mortalidad, convulsiones, secuelas neurológicas), impide sustentar que esta intervención represente un uso eficiente de los recursos disponibles.

#### 5.2.5.9 Equidad

El impacto del uso profiláctico de medicamentos anticrisis sobre la equidad sería probablemente desfavorable, ya que su implementación depende de recursos tecnológicos, monitoreo especializado y personal entrenado, disponibles principalmente en hospitales de alta complejidad. En contextos rurales o de bajos recursos estas condiciones son limitadas, lo que reduciría la efectividad y el acceso en los subgrupos más vulnerables.

### 5.2.5.10 Aceptabilidad

No se identificaron estudios que permitiera abordar este dominio. Sin embargo, el panel considera que no existe aceptabilidad del uso profiláctico de medicamentos anticrisis en recién nacidos con asfixia perinatal, debido a la ausencia de evidencia sólida sobre eficacia, la incertidumbre respecto a los efectos adversos y las implicaciones éticas de administrar fármacos sin beneficio comprobado. Adicionalmente, el uso profiláctico implicaría carga adicional para el personal de enfermería y vigilancia clínica intensiva, lo que podría disminuir su aceptación institucional, especialmente en entornos con recursos limitados.

### 5.2.5.11 Factibilidad

La implementación del uso profiláctico de medicamentos anticrisis en recién nacidos con asfixia perinatal es probablemente no factible. Aunque los fármacos evaluados (fenobarbital y topiramato) cuentan con registro sanitario vigente ante el INVIMA, su uso profiláctico en neonatos constituye una indicación no aprobada (*UNIRS*). Además, persisten barreras estructurales y operativas en muchos hospitales, como la escasez de personal entrenado, la falta de equipamiento de vigilancia neurológica y la variabilidad en los estándares de atención, que dificultan la implementación en la práctica rutinaria, y el hecho de que la evidencia y la recomendación del panel, no respaldan su uso.

### 5.2.6 Referencias

1. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias. Guía de práctica clínica del recién nacido con asfixia perinatal. Guía No. 07. [Internet]. 2013. Available from: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/guia-asfixia-perinatal-profesionales.pdf

2. Victor S, Rocha-Ferreira E, Rahim A, Hagberg H, Edwards D. New possibilities for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Eur J Pediatr. 2022 Mar;181(3):875–87.

3. Allen KA, Brandon DH. Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments. Newborn and Infant Nursing Reviews. 2011 Sept;11(3):125–33.

4. Tadesse AW, Muluneh MD, Aychiluhm SB, Mare KU, Wagaw GB. Determinants of birth asphyxia among preterm newborns in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis of observational studies protocol. Syst Rev. 2022 Dec;11(1):30.

5. Gillam-Krakauer M, Shah M, Gowen Jr CW. StatPearls. 2024 [cited 2025 Aug 10]. Birth Asphyxia. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430782/

6. Odd D, Heep A, Luyt K, Draycott T. Hypoxic-ischemic brain injury: Planned delivery before intrapartum events. Journal of Neonatal-Perinatal Medicine. 2017 Dec 26;10(4):347–53.

7. Viaroli F, Cheung PY, O'Reilly M, Polglase GR, Pichler G, Schmölzer GM. Reducing Brain Injury of Preterm Infants in the Delivery Room. Front Pediatr. 2018 Oct 16;6:290.

8. Abiramalatha T, Thanigainathan S, Ramaswamy VV, Pressler R, Brigo F, Hartmann H. Anti-seizure medications for neonates with seizures. Cochrane Neonatal Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2023 Oct 24 [cited 2025 Aug 7];2023(10). Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD014967.pub2

9. Young L, Berg M, Soll R. Prophylactic barbiturate use for the prevention of morbidity and mortality following perinatal asphyxia. Cochrane Neonatal Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2016 May 5 [cited 2025 Aug 10];2016(5). Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001240.pub3

10. Avasiloaiei A, Dimitriu C, Moscalu M, Paduraru L, Stamatin M. High-dose phenobarbital or erythropoietin for the treatment of perinatal asphyxia in term newborns. Pediatrics International. 2013 Oct;55(5):589–93.

11. Sarkar S, Barks JD, Bapuraj JR, Bhagat I, Dechert RE, Schumacher RE, et al. Does phenobarbital improve the effectiveness of therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy? J Perinatol. 2012 Jan;32(1):15–20.

12. Meyn DF, Ness J, Ambalavanan N, Carlo WA. Prophylactic Phenobarbital and Whole-Body Cooling for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. The Journal of Pediatrics. 2010 Aug;157(2):334–6.

13. Gathwala G, Marwah A, Gahlaut V, Marwah P. Effect of high-dose phenobarbital on oxidative stress in perinatal asphyxia: An open label randomized controlled trial. Indian Pediatr. 2011 Aug;48(8):613–7.

14. Singh D, Kumar P, Narang A. A randomized controlled trial of phenobarbital in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2005 Dec 1;18(6):391–5.

15. Vargas-Origel A, Espinosa-García JOG, Muñiz-Quezada E, Vargas MA, Aguilar-García G. Prevención de la encefalopatía hipóxico-isquémica mediante Fenobarbital en forma temprana y a dosis alta.

16. Hall RT, Hall FK, Daily DK. High-dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: A randomized, prospective study with three-year follow-up. The Journal of Pediatrics. 1998 Feb;132(2):345–8.

17. Ajayi OA, Oyaniyi OT, Chike-Obi UD. Adverse effects of early phenobarbital administration in term newborns with perinatal asphyxia. Tropical Med Int Health. 1998 July;3(7):592–5.

18. Svenningsen NW, Blennow G, Lindroth M, Gaddlin PO, Ahlstrom H. Brain-orientated intensive care treatment in severe neonatal asphyxia. Effects of phenobarbitone protection. Archives of Disease in Childhood. 1982 Mar 1;57(3):176–83.

19. Velaphi S, Mokhachane M, Mphahlele R, Beckh-Arnold E. Effect of prophylactic phenobarbital on seizures, encephalopathy and mortality in neonates with perinatal asphyxia. S Afr J CH. 2013 Feb 14;7(1):17–21.

20. Filippi L, Fiorini P, Catarzi S, Berti E, Padrini L, Landucci E, et al. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy

treated with hypothermia (NeoNATI): a feasibility study. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2018 Apr 18;31(8):973–80.

21. Nuñez-Ramiro A, Benavente-Fernández I, Valverde E, Cordeiro M, Blanco D, Boix H, et al. Topiramate plus Cooling for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized, Controlled, Multicenter, Double-Blinded Trial. Neonatology. 2019;116(1):76–84.

22. Natarajan G, Shankaran S, Laptook AR, McDonald SA, Pappas A, Hintz SR, et al. Association between Sedation-Analgesia and Neurodevelopment Outcomes in Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy. 2018;

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

## 6.1 Pregunta clínica 5

¿Se debe usar Ultrasonografía Cerebral con Doppler comparado con ultrasonografía cerebral o evaluación clínica para establecer pronóstico neurológico a corto plazo y exclusión adecuada de hipotermia terapéutica en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica?

### 6.1.1 Antecedentes

En la GPC de 2013 (1), para la sospecha y diagnóstico de asfixia perinatal (AP), se priorizaron diferentes preguntas en relación con la habilidad discriminativa de diferentes pruebas para la confirmación de AP y otras lesiones asociadas. Una de las preguntas fue: En recién nacidos con sospecha de AP, ¿cuál es la habilidad discriminativa de la ecografía transfontanelar, para el diagnóstico de compromiso neurológico por AP en la primera semana de vida? El grupo desarrollador concluyó no recomendar la ultrasonografía como técnica diagnóstica de forma rutinaria durante la primera semana de vida para el diagnóstico de compromiso neurológico por asfixia.

Para entonces, la evidencia en relación con el uso de la ecografía transfontanelar en la evaluación de compromiso neurológico en el recién nacido con asfixia fue escasa y de muy baja calidad; además fue variable el tipo de desenlace medido; sin embargo, en tal oportunidad sugirieron como punto de buena práctica que

en los pacientes con AP moderada a severa, que sean candidatos a terapia con hipotermia, se debe realizar una ecografía transfontanelar como parte de la evaluación previa, ya que la presencia de hemorragias intracraneanas puede ser una contraindicación para hipotermia (1).

Los recién nacidos que presentan AP requieren atención integral y de la interacción de un equipo multidisciplinario para su abordaje inmediato y seguimiento continuo, de manera que se pueda individualizar el tratamiento (2). Un diagnóstico temprano y una adecuada clasificación de la severidad de la EHI en el contexto de la AP hacen parte fundamental en la orientación del manejo clínico y minimización de complicaciones neurológicas a mediano y largo plazo (3).

Múltiples técnicas diagnósticas se han implementado para alcanzar el diagnóstico oportuno de EHI en el recién nacido con AP (4–6). Así, se ha considerado la ultrasonografía como una alternativa que ofrece la ventaja de no requerir sedación para su realización, y no contener radiación ionizante, además de estar disponible ampliamente en las instituciones de salud (7). Las variaciones en la ecodensidad de la sustancia blanca pueden ser detectadas por ultrasonografía convencional y confirmadas con programas informáticos especializados (8).

Diferentes estudios sugieren que baja velocidad de flujo en Doppler ultrasonográfico está correlacionada con baja circunferencia cefálica en los neonatos con EHI severa a 59 días de nacidos, y que la ultrasonografía dúplex transfontanelar también se utiliza como herramienta pronóstica en los neonatos que son sometidos a hipotermia terapéutica (9,10). Estos hallazgos señalan que la ecografía es una alternativa relevante tanto para el diagnóstico, como para la clasificación de severidad de las complicaciones neurológicas del recién nacido con asfixia.

Al considerar el requerimiento de un oportuno diagnóstico, continúa siendo necesaria nueva evidencia para definir el uso de ultrasonografía cerebral en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI). Por lo anterior, el panel de expertos ha decidido oportunamente actualizar las recomendaciones sobre el uso de Ultrasonografía Cerebral con Doppler comparado con ultrasonografía cerebral o evaluación clínica, para establecer pronóstico neurológico a corto plazo y exclusión adecuada de hipotermia terapéutica en recién nacidos con EHI.

### 6.1.2 Recomendaciones Pregunta 5

**Recomendación 8**

Se sugiere el uso de Ultrasonografía Cerebral con Doppler en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica, para establecer el pronóstico neurológico a corto plazo[1,2].

1. Se considera corto plazo el tiempo entre el nacimiento y el egreso hospitalario.
2. Condicionado a disponibilidad de la prueba en la institución de salud.

**Certeza en la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯
**Fuerza de la recomendación:** Condicional a favor

**Consideraciones adicionales:**

- El uso de ultrasonografía sin Doppler es útil para determinar hemorragias y malformaciones estructurales y excluir el ingreso a hipotermia terapéutica.

- Es importante considerar que el uso de la ultrasonografía con doppler se debe realizar antes de las 24 horas y luego después de las 48 horas con el fin de evaluar evolución del paciente.
- El uso de la Ultrasonografía Cerebral con Doppler puede ser realizada por profesionales entrenados (pediatras, neurólogos o neonatólogos).

**Justificación**

El panel consideró que el problema es de alta prioridad debido al riesgo significativo de secuelas neurológicas permanentes en recién nacidos con EHI; una condición con alta carga en el país, con una incidencia estimada entre 1,0 y 1,5 por 1 000 nacidos vivos (11) y una letalidad que oscila entre el 8,5 al 60 %; entre los supervivientes, alrededor del 25 % presentan discapacidad neurológica permanente, incluyendo parálisis cerebral, trastornos del neurodesarrollo, epilepsia y alteraciones cognitivas (11).

Dado que los recién nacidos con EHI requieren un diagnóstico temprano y un abordaje clínico inmediato, es fundamental contar con herramientas que apoyen tanto la estratificación pronóstica como la toma de decisiones críticas, como la indicación o exclusión de la hipotermia terapéutica. En este sentido, la Ultrasonografía Cerebral con Doppler constituye un complemento valioso a la ultrasonografía convencional y al examen clínico.

La evidencia disponible indica que la Ultrasonografía Cerebral con Doppler ofrece un desempeño diagnóstico moderado, con sensibilidades reportadas entre 88 % y 90 % y especificidades entre 66 % y 80 % para la detección de alteraciones encefálicas (12,13). Al aplicar estos parámetros a escenarios clínicos con probabilidades pretest plausibles (30 % para la detección de lesión cerebral y 36 % para la predicción del pronóstico neurológico entre los 6 y 12 meses (12,14)) se observa que la probabilidad postest negativa se reduce a 8

% y 10 %, respectivamente, mientras que la probabilidad postest positiva aumenta a 53 % y 71 % para cada desenlace. Estos análisis se realizan a partir de una evidencia de certeza muy baja, debido a algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo, bajos tamaños de muestra, poca claridad en la descripción de los participantes y falta de claridad en su seguimiento.

El resultado de la Ultrasonografía Cerebral con Doppler tiene implicaciones clínicas directas en múltiples aspectos de la atención del recién nacido con EHI. Por un lado, permite identificar lesiones estructurales relevantes y estimar el pronóstico neurológico y el riesgo de mortalidad a corto plazo. Por otro, contribuye a apoyar decisiones críticas, como la exclusión de la hipotermia terapéutica en casos donde se detectan malformaciones o hemorragias que contraindican su uso.

Además, los hallazgos pueden orientar la consejería temprana con las familias, facilitando discusiones basadas en información objetiva y contribuyendo a planificar el seguimiento y el abordaje interdisciplinario. La influencia de la prueba en las decisiones de manejo puede variar según el escenario clínico, dado que un resultado positivo o negativo puede llevar a la utilización de otras escalas de evaluación neurológica o a la realización de pruebas adicionales para complementar la valoración.

Al analizar los efectos no deseados, es fundamental considerar las consecuencias derivadas de un inadecuado desempeño diagnóstico. En particular, los escenarios de falsos positivos y falsos negativos requieren especial atención, siendo estos últimos de mayor relevancia clínica. Los falsos positivos pueden conducir a la realización de pruebas adicionales, generar un uso innecesario de recursos y provocar preocupación injustificada en la familia sobre el pronóstico neurológico a corto plazo. Por su parte, los falsos negativos representan un riesgo clínico más importante: pueden retrasar la identificación

de compromiso cerebral, conducir a la necesidad de pruebas confirmatorias y transmitir a la familia una percepción falsamente favorable del estado neurológico del neonato, lo que podría afectar decisiones tempranas de manejo y seguimiento.

Al integrar los efectos deseables y no deseables, el panel consideró que la ultrasonografía cerebral con Doppler ofrece un beneficio neto positivo, particularmente por su capacidad para mejorar la exactitud diagnóstica, facilitar la detección temprana de lesiones cerebrales y contribuir a la predicción del riesgo de mortalidad. No obstante, no se identificaron estudios para el pronóstico neurológico temprano (primeras 72 h de vida), y en su lugar la evidencia disponible solo evalúa resultados a mediano plazo (6 a 12 meses de vida). La evidencia sugiere que ultrasonografía cerebral con Doppler ofrece información hemodinámica adicional sobre los flujos cerebrales y permite descartar con mayor precisión diagnóstica el compromiso neurológico comparada con la ultrasonografía cerebral convencional.

Desde la perspectiva de valores y preferencias, la mayoría de las familias aceptan la realización de este tipo de estudios sin objeciones importantes, especialmente cuando reciben explicaciones claras y comprensibles. Sin embargo, la aparición de dudas o preguntas tiende a variar en cuidadores según el nivel educativo, lo que puede influir en su percepción del procedimiento. Además, la repetición frecuente del examen puede generar en algunas familias sensación de incertidumbre, preocupación o expectativas irreales, lo que introduce variabilidad en las preferencias.

La prueba requiere recursos importantes (equipo de ultrasonido, transductores neonatales y personal entrenado), pero se considera factible en centros de referencia donde son atendidos habitualmente los neonatos con esta condición. Pese a que el costo de la ultrasonografía cerebral con Doppler es

2,2 veces mayor que la ultrasonografía convencional se considera que, debido a su beneficio neto, la posibilidad de realizarse a la cabecera del paciente y a no requerir sedación para su realización, existen ahorros moderados a mediano plazo y se justifica su uso debido a que permite orientar de manera más eficiente los recursos del sistema hacia quienes más los necesitan.

En términos de equidad, persisten barreras importantes para el acceso a la ultrasonografía cerebral con Doppler en diversas regiones del país. La disponibilidad del procedimiento es limitada debido a la concentración de equipos especializados y la necesidad de profesionales con entrenamiento específico, lo que restringe su realización a centros que ofrecen servicios de mayor complejidad. Estas diferencias en infraestructura y capacidad técnica pueden generar brechas en la atención en neonatos que nacen en zonas rurales o con limitaciones de acceso a servicios de mediano-alto nivel de complejidad, afectando la oportunidad diagnóstica y la toma de decisiones tempranas.

La aceptabilidad de la ultrasonografía cerebral con Doppler entre los profesionales de la salud es muy alta, dado que se trata de una técnica ampliamente conocida, de uso habitual en unidades neonatales y que complementa de manera relevante la evaluación clínica y la ultrasonografía estructural. Los equipos clínicos valoran positivamente que el procedimiento sea no invasivo, es rápido, repetible y realizable a la cabecera del paciente, lo que minimiza la manipulación y el traslado de neonatos clínicamente inestables.

La implementación de la ultrasonografía cerebral con Doppler es factible en instituciones que cuentan con servicios de atención neonatal de mediana y alta complejidad, donde suelen estar disponibles tanto el equipo necesario como el personal con la formación adecuada para su realización e interpretación.

Además, por la naturaleza del procedimiento, su integración en la práctica clínica resulta operativamente viable en estos entornos, sin generar cargas logísticas adicionales significativas.

En síntesis, el panel concluyó que el balance entre beneficios y daños es favorable, aun cuando la certeza de la evidencia es muy baja. Los beneficios observados en términos de exactitud diagnóstica, detección temprana de lesiones cerebrales y estimación del riesgo de mortalidad son clínicamente significativos y relevantes para la toma de decisiones en recién nacidos con EHI. En consecuencia, el panel emite una recomendación a favor del uso de la ultrasonografía cerebral con Doppler en recién nacidos con EHI, siempre que se disponga de centros con la capacidad técnica y humana necesaria para realizar el examen sin generar riesgos adicionales para el paciente.

Si bien no se identificó evidencia suficiente para emitir una recomendación específica sobre su utilidad exclusiva para la exclusión de hipotermia terapéutica, el panel resaltó que la ultrasonografía sin Doppler continúa siendo una herramienta valiosa para identificar hemorragias y malformaciones estructurales, y por tanto, puede contribuir a decisiones oportunas respecto a la exclusión de la hipotermia terapéutica cuando esta información es requerida.

A la luz de la recomendación antes presentada, es importante considerar que el uso de la ultrasonografía cerebral con Doppler se debe realizar antes de las 24 horas de vida y repetirse luego después de las 48 horas, con el fin de evaluar la evolución del paciente. Además, el uso de la Ultrasonografía Cerebral con Doppler puede ser realizada por profesionales entrenados de diversas especialidades médicas: radiólogos, pediatras, neurólogos o neonatólogos.

| Dominio EtD | Juicio |
|---|---|
| Problema prioritario | Sí |
| Exactitud de la prueba | Exacta – Detección de lesiones cerebrales<br>Muy exacta – Pronóstico neurológico y mortalidad |
| Efectos deseables | Moderados – Detección de lesiones cerebrales<br>Grandes – Pronóstico neurológico y mortalidad |
| Efectos no deseables | Moderados |
| Certeza de la evidencia | Muy baja |
| Valores y preferencias | Posiblemente incertidumbre o variabilidad importantes |
| Balance de efectos | Probablemente favorece al grupo intervención |
| Recursos requeridos | Ahorros moderados |
| Certeza en la evidencia del uso de recursos | Muy baja |
| Costo-efectividad | No se incluyeron estudios |
| Equidad | Probablemente reducida |
| Aceptabilidad | Sí |
| Factibilidad | Probablemente sí |

### 6.1.3 Identificación de la evidencia

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en bases de datos electrónicas y fuentes secundarias, identificándose 40 registros. Ninguno de los estudios evaluados en texto completo respondió total o parcialmente la pregunta de investigación, por lo que fueron excluidos. Posteriormente, se efectuó una búsqueda de estudios primarios en las mismas fuentes, que arrojó 307 registros. Se eliminó un duplicado, quedando 306 estudios para evaluación por título y resumen, de los cuales se incluyeron 3 estudios primarios en la síntesis de evidencia. El detalle de la RSL llevada a cabo con sus resultados se encuentra en el Anexo 8.

### 6.1.4 Síntesis de la evidencia

A continuación, se describe la evidencia que responde la pregunta, por comparación de alternativas diagnósticas:

#### 6.1.4.1 Ultrasonografía cerebral con Doppler comparado con ultrasonografía cerebral

Para esta comparación se incluyeron 2 estudios que evaluaron el uso de la ultrasonografía cerebral con Doppler en relación con la ultrasonografía cerebral convencional.

Un estudio de cohorte retrospectiva de Mangaraj y col. (2022) (13) evaluó a 50 neonatos con AP admitidos en una unidad de cuidados intensivos, con el objetivo de determinar la utilidad de la neurosonografía durante las primeras 72 horas de vida en relación con el pronóstico neurológico y la mortalidad. Los neonatos fueron evaluados con neurosonografía inicial y controles seriados en los días 8 a 10 y en el día 30, con seguimiento clínico posterior a un año de vida para

documentar secuelas neurológicas severas o muerte. Se analizaron distintos hallazgos ultrasonográficos, entre ellos el aumento de la ecogenicidad parenquimatosa, ventrículos en forma de hendidura, ecos parenquimatosos difusos, ganglios basales o cerebelo ecodensos, leucomalacia multiquística, hemorragia intraventricular, ventriculomegalia y parámetros Doppler.

Un estudio de corte transversal de Kaushal y col. (2024) (12) incluyó a 120 neonatos, de los cuales 60 eran prematuros (28–37 semanas) y 60 eran neonatos a término con factores de alto riesgo. Se definió alto riesgo como bajo puntaje de APGAR (< 7) al minuto, asfixia y necesidad de ventilación mecánica, bajo peso al nacer (< 2,5 kg) o con comorbilidades perinatales (como diabetes gestacional e hipertensión inducida por el embarazo). El objetivo fue evaluar el papel de la neurosonografía transcraneal y los estudios Doppler en la detección de patologías intracraneales, correlacionándolos con la presencia clínica de hipotonía y convulsiones.

**Desenlace 1: Detección temprana de lesión cerebral**

En el estudio de Kaushal y col. (2024) (12) se estimó la sensibilidad y especificidad de la neurosonografía en escala de grises del Doppler aislado y de la combinación de ambas modalidades. En los neonatos a término de alto riesgo, la sensibilidad y especificidad de la neurosonografía fueron del 71 % y 72 %; del Doppler del 48 % y 83 %; y de la combinación del 90 % y 66 % respectivamente ($p$ = 0,0399). En conclusión, la combinación de neurosonografía y Doppler mostró mayor sensibilidad para la detección temprana de lesión cerebral. La certeza de evidencia es muy baja para todas las estimaciones, debido a algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo del estudio.

***Modelamiento de probabilidades postest para ultrasonografía Cerebral con Doppler en la predicción de detección de lesiones cerebrales:***

A partir de los resultados de Kaushal y col. (2024) (12) se modeló la probabilidad postest tomando como punto de partida una prevalencia del 30 % de lesiones cerebrales en la población evaluada. Para los recién nacidos con un resultado negativo, la probabilidad de tener una lesión cerebral disminuye del 30 % a 20 % cuando se utiliza Doppler, a 15 % con la ultrasonografía sola, y a 8 % cuando se combina la ultrasonografía con Doppler. De igual manera, se estimó la probabilidad postest luego de un resultado positivo. En este caso, la probabilidad de presentar lesiones cerebrales aumenta del 30 % a 55 % con el Doppler, 52 % con la ultrasonografía sola, y 53 % con la modalidad combinada. Lo anterior sugiere un mayor rendimiento clínico de la modalidad combinada para descartar lesiones cerebrales.

**Desenlace 2: Pronóstico neurológico a corto plazo**

En el estudio de Mangaraj y col. (2022) (13) los hallazgos de la neurosonografía a 72h mostraron distinta capacidad para anticipar desenlaces adversos en el seguimiento neurológico a los 6–12 meses, definidos como presencia de microcefalia, parálisis cerebral, presencia de convulsiones posneonatales, retraso en el crecimiento, enfermedad médica durante la infancia, presencia de deterioro del desarrollo neurológico y retraso en los hitos del desarrollo según las escalas de Denver. Los parámetros significativos combinados entre hemorragia intraventricular, ventriculomegalia, leucomalacia multiquística y Doppler anormal alcanzaron una sensibilidad de 88 % y una especificidad de 80 %. De forma individual, el Doppler realizado en las primeras 72 horas mostró sensibilidad de 72 % y especificidad de 84 %. Los hallazgos de ganglios basales o cerebelo ecodensos tuvieron una sensibilidad de 13 % y una especificidad de 100 %. La leucomalacia multiquística presentó sensibilidad de 28 % y

especificidad de 96 %, valores que también se observaron en la hemorragia intraventricular. La ventriculomegalia evidenció una sensibilidad de 44 % y especificidad de 88 %. Los ecos parenquimatosos difusos mostraron sensibilidad de 72 % y especificidad de 56 %. El aumento de la ecogenicidad parenquimatosa registró sensibilidad de 87 % y especificidad de 33 %. Finalmente, los ventrículos en forma de hendidura alcanzaron sensibilidad de 40 % y especificidad de 55 %.

En conclusión, la evidencia disponible sugiere que la combinación de hallazgos ultrasonográficos aumenta la capacidad diagnóstica para predecir desenlaces neurológicos adversos a corto plazo, aunque la certeza de la evidencia es muy baja por algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo.

**Desenlace 3: Mortalidad**

El estudio de Mangaraj y col. (2022) (13) evaluó como desenlace secuelas neurológicas severas (no definido por los autores) combinado con muerte a un año de seguimiento. Los parámetros significativos combinados entre hemorragia intraventricular, ventriculomegalia, leucomalacia multiquística y Doppler anormal alcanzaron una sensibilidad de 88 % y una especificidad de 80 %. De forma individual, el Doppler anormal mostró sensibilidad de 72 % y especificidad de 84 %. Los hallazgos de ganglios basales o cerebelo ecodensos presentaron una sensibilidad de 12 % y una especificidad de 100 %. La leucomalacia multiquística observada al día 30 tuvo una sensibilidad de 26 % y una especificidad de 96 %, valores similares a los de la hemorragia intraventricular, que presentó sensibilidad de 28 % y especificidad de 96 %. La ventriculomegalia registró sensibilidad de 44 % y especificidad de 88 %. Los ecos parenquimatosos difusos mostraron sensibilidad de 72 % y especificidad de 56 %. El aumento de la ecogenicidad parenquimatosa alcanzó sensibilidad de 92 % y especificidad de 32 %. Finalmente, los ventrículos en forma de hendidura presentaron sensibilidad de 40 % y especificidad de 56 %.

En conclusión, la evidencia disponible sugiere que la combinación de hallazgos ultrasonográficos aumenta la capacidad diagnóstica para detectar secuelas neurológicas severas (no definido por los autores) combinado con muerte a un año de seguimiento. La certeza de la evidencia es muy baja para las estimaciones debido a algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo.

***Modelamiento de probabilidades postest para ultrasonografía Cerebral con Doppler en la predicción de alteraciones neurológicas o muerte:***

A partir de los resultados del estudio de Mangaraj y col. (2022) (13) se modeló la probabilidad postest utilizando una prevalencia del 36 % de alteraciones neurológicas a 6-12 meses o muerte. Frente a un resultado negativo, la probabilidad de presentar este desenlace se reduce del 36 % a 14 % cuando se utiliza Doppler, a 31 % con la evaluación específica de hemorragia intraventricular, a 25 % al identificar ventriculomegalia, y a 31 % cuando se detecta leucomalacia multiquística.

La modalidad combinada (para detectar hemorragia intraventricular, ventriculomegalia o leucomalacia e incluyendo Doppler) ofrece una reducción superior, reduciéndola al 10 %. Estos hallazgos indican que, aunque las distintas modalidades disminuyen la probabilidad de desenlace adverso tras un estudio normal, la ultrasonografía combinada con Doppler presenta el mejor rendimiento para descartar muerte o deterioro neurológico. De igual manera, se estimó la probabilidad postest en caso de obtener un resultado positivo. En este contexto, la probabilidad de presentar muerte o alteración neurológica aumenta del 36 % a 72 % con Doppler, a 80 % cuando se identifica hemorragia intraventricular, a 68 % cuando se detecta ventriculomegalia, y a 79 % ante hallazgos de leucomalacia multiquística. La modalidad combinada incrementa la probabilidad postest al 71 %. La certeza de la evidencia es muy baja para todas las estimaciones por algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo del estudio.

#### 6.1.4.2 Ultrasonografía cerebral con Doppler comparado con otros procedimientos diagnósticos

Para esta comparación se identificó un estudio que analizó la utilidad de la ultrasonografía cerebral con Doppler en relación con otros procedimientos diagnósticos neurofisiológicos en neonatos con EHI.

Un estudio prospectivo longitudinal realizado por Julkunen y col. (2014) (15) incluyó a 30 neonatos a término con AP y un grupo control de 30 recién nacidos sanos, pareados por edad gestacional y sexo. El objetivo fue evaluar el valor pronóstico de diferentes pruebas neurofisiológicas —electroencefalograma (EEG), potenciales evocados somatosensoriales (SEP), auditivos de tronco cerebral (BAEP) y visuales (VEP)— junto con la medición de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral mediante Doppler pulsado, en relación con la evolución neurológica al año de vida. Los estudios se realizaron durante la primera semana, incluyendo EEG (días 1–4), SEPs (días 1–8), BAEP y VEP (días 1–8), además de la medición de la velocidad sistólica del flujo en arterias cerebrales alrededor de las 24 horas de vida. La severidad de la EHI se clasificó según los criterios modificados de Sarnat, y los lactantes fueron seguidos clínicamente hasta el año de vida. El desenlace se definió como normalidad, discapacidad neurológica o muerte, con el fin de analizar la capacidad predictiva de cada modalidad diagnóstica de forma individual y en combinación.

**Desenlace 1: Pronóstico neurológico a corto plazo y mortalidad**

En el estudio de Julkunen y col. (2014) (15) la proporción de desenlaces adversos (muerte o alteración neurológica) a 1 año fue del 22 %. Entre las pruebas evaluadas, la ultrasonografía Cerebral con Doppler mostró el mejor desempeño: una velocidad sistólica en la arteria cerebral anterior o basilar superior a 3 desviaciones estándar de la media a las 24 horas presentó una

sensibilidad de 83 % (IC 95 %: 44 % a 97 %) y una especificidad de 95 % (IC 95 %: 77 % a 99 %). La electroencefalografía con fondo anormal, con o sin descargas epileptiformes, alcanzó una sensibilidad de 67 % (IC 95 %: 30 % a 90 %) y una especificidad de 81 % (IC 95 %: 60 % a 92 %).

En cuanto a los potenciales evocados, los potenciales auditivos del tronco encefálico (ausencia bilateral de respuestas o latencias centrales prolongadas) mostraron una sensibilidad baja de 40 % (IC 95 %: 12 % a 77 %), aunque con una especificidad de 95 % (IC 95 %: 77 % a 99 %). Los potenciales somatosensoriales, al considerar latencias corticales alargadas unilaterales o bilaterales con respuestas cervicales normales, presentaron una sensibilidad de 75 % (IC 95 %: 30 % a 95 %) y una especificidad de 79 % (IC 95 %: 57 % a 91 %). Cuando la alteración fue bilateral, la sensibilidad descendió a 25 % (IC 95 %: 5 % a 70 %), aunque la especificidad se mantuvo en 100 % (IC 95 %: 83 % a 100 %). Por último, los potenciales evocados visuales anormales no mostraron capacidad de discriminación, con sensibilidad de 0 % y especificidad de 100 %.

En conclusión, la evidencia disponible sugiere que la combinación de hallazgos ultrasonográficos aumenta la capacidad diagnóstica para predecir pronóstico neurológico a 6-12 meses y mortalidad. La certeza de la evidencia es muy baja para las estimaciones debido a algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo.

***Modelamiento de probabilidades postest de pruebas fisiológicas y Doppler para predecir muerte o alteración neurológica:***

Con base en los hallazgos del estudio de Julkunen y col. (2014) (15) se modeló la probabilidad postest para muerte o alteración neurológica a los 12 meses, partiendo de una prevalencia inicial del 36 %. Ante un resultado negativo, la probabilidad de presentar este desenlace disminuye del 36 % a 10 % cuando se

utiliza Doppler, a 18 % con el electroencefalograma (EEG), a 25 % con los potenciales evocados auditivos del tronco encefálico (PEAT), y a 14 % cuando se emplean los potenciales evocados somatosensoriales (PESS). En los casos en los que se consideran solo PESS bilaterales anormales, la probabilidad postest disminuye a 31 %, mientras que para los potenciales evocados visuales (PEV) la probabilidad tras un resultado negativo se mantiene relativamente elevada en 36 %. Estos valores indican que, aunque varias de las pruebas reducen la probabilidad de daño neurológico tras un resultado normal, el Doppler y los PESS muestran el mejor desempeño para descartar el desenlace adverso.

Asimismo, se calculó la probabilidad postest en caso de obtener un resultado positivo. En este escenario, la probabilidad de muerte o alteración neurológica aumenta del 36 % a 90 % con Doppler, a 66 % con el EEG, a 82 % con los PEAT, y a 67 % con los PESS. No se estimaron probabilidades postest para resultados positivos de PESS bilaterales anormales ni para PEV, debido a que no se registraron falsos positivos para estas modalidades en el estudio. En conjunto, estos resultados muestran que el Doppler tiene el mejor rendimiento en la probabilidad postest. La certeza de la evidencia es muy baja para todas las estimaciones debido a algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo.

### 6.1.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

La evidencia que sustenta los dominios EtD fue recopilada a partir de múltiples fuentes complementarias. En primer lugar, se utilizó la revisión sistemática realizada para dar respuesta a la pregunta específica de investigación (Anexo 8). Adicionalmente, se llevó a cabo una revisión complementaria de factores contextuales relevantes para la toma de decisiones (Anexo 19). Esta información se integró con la evidencia aportada por los expertos clínicos, así como con datos procedentes de bases de datos nacionales, en particular las bases del INVIMA

(Anexo 20), con el fin de asegurar una valoración integral, contextualizada y pertinente de los dominios EtD.

#### 6.1.5.1 Exactitud de las pruebas

El panel consideró un umbral clínicamente significativo en la reducción de la probabilidad pretest luego de un resultado negativo de al menos la mitad del valor de la probabilidad pretest. La variedad de alteraciones cerebrales en el recién nacido con EHI es muy amplia, reconociéndose la leucomalacia periventricular como una alteración de alta frecuencia (19,8 a 34,1%) (12). Para la detección de lesiones cerebrales la ultrasonografía cerebral con Doppler se caracteriza por ser una prueba exacta: partiendo de una probabilidad pretest de 30 %, la probabilidad postest negativa y positiva son de 8 % y 53 %, respectivamente.

Por otra parte, la prevalencia de secuelas neurológicas varía según los antecedentes prenatales (25,4 % en recién nacidos con AP con madres de edad entre 20 y 34 años; hasta 44,4 % en recién nacidos con AP con madres de 35 años o más). Esta prevalencia también varía según las características del recién nacido: desde 17,9 % en recién nacidos con puntaje Apgar al minuto entre 4 y 6 hasta 55,5 % en recién nacidos con puntaje entre 0 y 3 (14). En cuanto a la determinación del pronóstico neurológico a mediano plazo (6-12 meses) y mortalidad, el panel reconoce que la prueba es muy exacta: partiendo de una probabilidad pretest de 36 %, la probabilidad postest luego de un resultado negativo y positivo son 10 % y 71 %, respectivamente.

#### 6.1.5.2 Efectos deseables

Los efectos deseados de esta prueba son muy relevantes para el contexto clínico, razón por la que para la detección de lesiones cerebrales se consideraron moderados, mientras que por su capacidad diagnóstica para predecir desenlaces neurológicos adversos a 6–12 meses y predecir mortalidad, se consideraron efectos deseables grandes. Esto analizado desde la perspectiva de resultados negativos y positivos posterior a la aplicación de la prueba, como se presenta en la sección 6.1.4.

#### 6.1.5.3 Efectos no deseables

En general, los efectos no deseables de la ultrasonografía cerebral con Doppler son moderados y se relacionan con el resultado incorrectos de la prueba. Al incurrir en falsos positivos, es posible que se requieran pruebas adicionales y se incremente el uso de recursos, así como generar preocupación innecesaria; para el escenario de falsos negativos, efectos no deseables de la prueba se centran en la probable omisión de tratamiento necesario, requerimiento adicional de pruebas y falsa información esperanzadora.

#### 6.1.5.4 Balance riesgo-beneficio

Desde la síntesis de evidencia para el uso de esta imagen, se puede concluir que existe beneficio clínico a favor de la realización de Ultrasonografía cerebral con Doppler para desenlaces como exactitud diagnóstica, detección temprana de lesión cerebral y mortalidad; sin embargo, no se encontraron diferencias para predecir pronóstico neurológico a corto plazo, dado que la evidencia incluida solamente reportó este desenlace a mediano plazo (6-12 meses) (13).

Finalmente, es importante mencionar que la evidencia seleccionada no reporta aspectos relacionados con la exclusión de hipotermia terapéutica.

#### 6.1.5.5 Certeza global de la evidencia

Debido al alto riesgo de sesgo de los estudios y la presencia de evidencia indirecta para responder a los desenlaces evaluados, la certeza global de la evidencia es muy baja para los desenlaces de exactitud diagnóstica, detección de lesión cerebral, pronóstico neurológico a largo plazo y mortalidad. No se encontraron estudios que evaluaran el desenlace de exclusión de hipotermia terapéutica.

#### 6.1.5.6 Valores y preferencias

No se identificaron estudios que respondieran a este dominio en el marco del estudio de ultrasonografía cerebral con Doppler. La evidencia encontrada corresponde al abordaje de cuidadores de neonatos con esta condición, quienes refieren que las familias suelen aceptar la realización de este tipo de procedimientos sin objeción alguna, pero existe una relación directamente proporcional entre el nivel educativo y la presencia de dudas o interrogación al personal clínico que atiende a su familiar. Además, refieren que, durante el seguimiento, la percepción de utilidad depende de la claridad de la información brindada a familiares y cuidadores; y que, la repetición de estudios de este tipo puede generar desconfianza o ilusión de manera variable. Por esto, el panel consideró que existe posiblemente incertidumbre o variabilidad importantes.

### 6.1.5.7 Recursos (costos) requeridos

Un estudio multicéntrico de Massaro y col. (2016) (16) en Estados Unidos, con 822 recién nacidos con EHI tratados con hipotermia terapéutica en 19 unidades de cuidado intensivo neonatal regionales, señaló que la EHI perinatal es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal. En este estudio se analizaron los costos de hospitalización de neonatos con EHI tratados con hipotermia. El costo mediano por caso fue de $ 54 405 USD (rango intercuartil (RI): $ 29 729 – $ 112 587). Entre los sobrevivientes, la mediana fue de $ 58 552 USD (RI: $ 32 476 – $ 130 203), mientras que en los no sobrevivientes fue de $ 29 760 USD (RI: $ 16 897 a $ 61 399). Los costos diarios incluyeron $ 18 539 USD (RI: $ 11 797 - $ 30 021) para cama en unidad de cuidado intensivo, $ 4 171 USD (RI: $ 2 488 - $ 7 002) en laboratorios, $ 1 031 USD (RI: $ 800 - $ 1 347) en neuroimágenes y $ 2 102 USD (RI: $ 567 - $ 3 726) en electroencefalogramas.

Además de lo reportado en el estudio anterior, no se encontraron estudios que analizaran costos de ultrasonografía cerebral con o sin Doppler de manera directa en el país, razón por la que se aborda el dominio a partir de evidencia local y con apoyo del juicio de expertos. Dentro de los requerimientos para la prueba se contempla que se debe realizar en una institución que cuente con servicios de alto nivel de complejidad donde se estén disponibles los equipos y transductores requeridos, así como el personal entrenado para su realización (el cual no necesariamente debe ser el especialista en radiología, sino pueden ser profesionales en pediatría, neurología o neonatología que cuenten con entrenamiento en la realización de la prueba).

El costo promedio de la ultrasonografía cerebral con Doppler para el año 2025 es en promedio de $ 134 671 pesos colombianos (Rango: $ 91 000 - $ 160 000) (17); este costo es 2,2 veces más alto que la ultrasonografía cerebral

convencional (sin Doppler), cuyo promedio es de $ 61 000 (Rango: $ 51 000 - $ 70 000) pesos colombianos. Pese a la diferencia presentada, es importante considerar que, gracias a sus beneficios, la realización de la imagen con Doppler constituye un ahorro moderado a mediano plazo.

Para este caso, los costos presentados son orientadores y no constituyen un estudio de factibilidad o de impacto presupuestario; únicamente son precios de referencia para la toma de decisiones en torno a esta recomendación. Además, no incluyen otros costos adicionales que puedan ser requeridos para la realización de la prueba.

#### 6.1.5.8 Certeza en la evidencia de los recursos requeridos

No se identificaron estudios específicos o análisis de evidencia directa sobre recursos requeridos; por tratarse de evidencia local y juicio de expertos, la certeza de la evidencia para este dominio es muy baja.

#### 6.1.5.9 Costo efectividad

No se identificaron estudios que respondan a este dominio en el marco del estudio de Ultrasonografía cerebral con Doppler.

#### 6.1.5.10 Equidad

No se identificaron estudios que respondan a este dominio en el marco del estudio de ultrasonografía cerebral con Doppler. Sin embargo, el panel de expertos considera importante resaltar que esta tecnología tiene acceso limitado en diferentes zonas del país y que, además, requiere equipo especializado y profesionales entrenados (no exclusivamente especialistas en radiología;

opcional pediatras, neurólogos, neonatólogos entrenados en la realización de este examen).

### 6.1.5.11 Aceptabilidad

No se identificaron estudios que respondan a este dominio en el marco del estudio de Ultrasonografía cerebral con Doppler; sin embargo, el panel de expertos refiere que es altamente aceptada por los expertos clínicos cuya práctica diaria se encuentra en los neonatos con esta condición.

### 6.1.5.12 Factibilidad

Para el caso de Colombia, esta tecnología está incluida en el Plan de Beneficios en Salud y es factible la realización de Ultrasonografía cerebral con Doppler en instituciones hospitalarias que cuentan con habilitación de servicios de alta complejidad. El código de Clasificación Única de Procedimientos en Salud (CUPS) que puede utilizarse para la realización de esta imagen diagnóstica se presenta a continuación (18):

| Código CUPS | Nombre |
|---|---|
| 88.1.1.18 | ECOGRAFÍA CEREBRAL TRANSFONTANELAR CON ANÁLISIS DOPPLER |

Fuente: elaboración propia a partir de los datos proporcionados por el Sistema Integral de Información de la Protección Social en Colombia – SISPRO (18).

### 6.1.6 Referencias

1. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias. Guía de práctica clínica del recién nacido con asfixia perinatal. Guía No. 07. [Internet]. 2013. Available from: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Prof_Sal_Asfix.pdf

2. Viaroli F, Cheung PY, O'Reilly M, Polglase GR, Pichler G, Schmölzer GM. Reducing Brain Injury of Preterm Infants in the Delivery Room. Front Pediatr. 2018; 6:290.

3. Lavrentev SN, Petrova AS, Serova OF, Vishnyakova P, Kondratev MV, Gryzunova AS, et al. Ultrasound Diagnosis and Near-Infrared Spectroscopy in the Study of Encephalopathy in Neonates Born under Asphyxia: Narrative Review. Children (Basel). 2024 May 14;11(5):591.

4. Merhar SL, Chau V. Neuroimaging and Other Neurodiagnostic Tests in Neonatal Encephalopathy. Clin Perinatol. 2016 Sept;43(3):511–27.

5. Walas W, Wilińska M, Bekiesińska-Figatowska M, Halaba Z, Śmigiel R. Methods for assessing the severity of perinatal asphyxia and early prognostic tools in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. Adv Clin Exp Med. 2020 Aug;29(8):1011–6.

6. Parmentier CEJ, de Vries LS, Groenendaal F. Magnetic Resonance Imaging in (Near-)Term Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Diagnostics (Basel). 2022 Mar 6;12(3):645.

7. Rath C, Rao S, Suryawanshi P, Desai S, Chetan C, Patil K, et al. Does abnormal Doppler on cranial ultrasound predict disability in infants with

hypoxic-ischaemic encephalopathy? A systematic review. Dev Med Child Neurol. 2022 Oct;64(10):1202–13.

8. Simaeys B, Philips W, Lemahieu I, Govaert P. Quantitative analysis of the neonatal brain by ultrasound. Comput Med Imaging Graph. 2000;24(1):11–8.

9. Ilves P, Lintrop M, Talvik I, Muug K, Maipuu L, Metsvaht T. Low cerebral blood flow velocity and head circumference in infants with severe hypoxic ischemic encephalopathy and poor outcome. Acta Paediatr. 2009 Mar;98(3):459–65.

10. Gerner GJ, Burton VJ, Poretti A, Bosemani T, Cristofalo E, Tekes A, et al. Transfontanellar duplex brain ultrasonography resistive indices as a prognostic tool in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy before and after treatment with therapeutic hypothermia. J Perinatol. 2016 Mar;36(3):202–6.

11. Chakkarapani E, de Vries LS, Ferriero DM, Gunn AJ. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy: the state of the art. Pediatr Res. 2025 Mar 24;

12. Kaushal M, Sahu N, Pattanaik R, Das S. Role of Transcranial Ultrasound and Doppler Studies to Evaluate Intracranial Pathologies in Preterm and High-risk Term Neonates. J Med Ultrasound. 2024;32(3):233–7.

13. Mangaraj N, Sarangi PK, Malhotra V, Javed A. A study on neurosonography in neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy and its correlation with neurodevelopmental outcome. Journal of Pediatric Neurosciences. 2022 Sept;17(3):244.

14. García Reyes TK. Secuelas neurológicas en niños nacidos con asfixia perinatal en el hospital Asunción de Juigalpa, Chontales, durante el 2000-2006. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2008.

15. Julkunen MK, Himanen SL, Eriksson K, Janas M, Luukkaala T, Tammela O. EEG, evoked potentials and pulsed Doppler in asphyxiated term infants. Clin Neurophysiol. 2014 Sept;125(9):1757–63.

16. Massaro AN, Murthy K, Zaniletti I, Cook N, DiGeronimo R, Dizon MLV, et al. Intercenter Cost Variation for Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia. J Pediatr. 2016 June;173:76-83.e1.

17. Ministerio de Salud y Protección Social (Colombia). Termómetro de precios [Internet]. [cited 2025 Nov 10]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/paginas/termometro-de-precios.aspx

18. Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO). Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social. 2025 Sept 13; Available from: Available from: https://web.sispro.gov.co/WebPublico/Consultas/ConsultarDetalleReferenciaBasica.aspx?Code=CUPS

## 6.2 Pregunta clínica 6

¿Se debe usar Imagen por Resonancia Magnética de cerebro durante la primera semana de vida en comparación con realizarlo luego del día 14 para establecer pronóstico neurológico a largo plazo en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica?

### 6.2.1 Antecedentes

En la GPC de 2013 (1), para la sospecha y diagnóstico de asfixia perinatal, se priorizaron diferentes preguntas en relación con la habilidad discriminativa de diferentes pruebas para la confirmación de asfixia perinatal y otras lesiones asociadas. Para entonces, el uso de la resonancia magnética (RM) cerebral en la evaluación de compromiso neurológico en el recién nacido con asfixia aun no fue considerado.

La evidencia indica que la incidencia de asfixia perinatal de niños nacidos a término es variable (2,3), varía entre 2 por 1 000 nacimientos en países de altos recursos, hasta alcanzar una tasa diez veces mayor en países con acceso limitado a la atención materna y neonatal (2). Esta condición se asocia con una alta morbilidad y mortalidad; se estima que aproximadamente el 20 % de los niños afectados muere durante el periodo neonatal y que hasta el 25 % de los supervivientes, presentan complicaciones que a largo plazo pueden variar de leves a potencialmente mortales, y consideran alteraciones neurológicas permanentes, como parálisis cerebral discapacitante, bajo nivel psicomotor, convulsiones, ceguera, pérdida auditiva, entre otras (4).

En este sentido, los recién nacidos que presentan asfixia perinatal requieren atención integral y la interacción de un equipo multidisciplinario para su abordaje inmediato y seguimiento continuo, de manera tal que de acuerdo con las secuelas que presente el neonato, se oriente el tratamiento (5). Por ello, un diagnóstico temprano y una adecuada clasificación de la severidad de la encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) en el contexto de la asfixia perinatal, son fundamentales para orientar el abordaje clínico y minimizar complicaciones neurológicas a mediano y largo plazo (6).

Múltiples técnicas diagnósticas se han implementado para un diagnóstico oportuno de EHI en el recién nacido con asfixia perinatal (7–9). Considerando lo anterior, se ha documentado que la RM cerebral es una herramienta diagnóstica que cuenta con un buen rendimiento diagnóstico para la detección de anormalidades encefálicas. Su sensibilidad oscila entre el 83 y 91 %, con una especificidad entre 51 y 100 %, para detectar desenlaces adversos del neurodesarrollo dentro del primer mes de vida, y como herramienta pronóstica a largo plazo en recién nacidos con EHI tratados con hipotermia terapéutica (10,11).

A pesar de sus beneficios, es importante considerar que la RM de cerebro requiere el uso de sedación, un alto nivel de complejidad de los servicios que prestan las diferentes instituciones, así como una gran capacidad técnica institucional (9). Tuiskula y col. en el 2022 (12) evaluaron los resultados de RM de cerebro en 50 recién nacidos con y sin EHI por asfixia neonatal; el estudio encontró que hallazgos de hiperintensidad en la sustancia blanca en T2 se asociaron con movimientos espontáneos atípicos y elevación pasiva del hombro atípica en el Examen Neurológico Infantil de Hammersmith en aquellos neonatos con EHI. Estos hallazgos, a pesar de ser relevantes, no informan acerca del tiempo en que se sugiere su realización.

Aun así, se requiere mayor evidencia para precisar el momento óptimo para realizar la RM cerebral en recién nacidos con EHI. En este contexto, y tras definir los tópicos prioritarios para el diagnóstico de la asfixia perinatal, el panel de expertos consideró pertinente actualizar las recomendaciones sobre el uso de la resonancia magnética cerebral durante la primera semana de vida, en comparación con su realización después del día 14, con el fin de establecer el pronóstico neurológico a largo plazo en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica.

### 6.2.2 Recomendaciones pregunta 6

Las recomendaciones marcadas con una llave (🔑) son las recomendaciones consideradas prioritarias para el proceso de implementación.

**🔑Recomendación 9**

Se sugiere realizar imagen por resonancia magnética de cerebro temprana (a partir del séptimo día) para apoyar el diagnóstico de lesión cerebral y el pronóstico neurológico a largo plazo[1] en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a severa.

1. Se considera largo plazo el tiempo entre los 18 meses y 3 años desde el nacimiento.

**Certeza en la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯
**Fuerza de la recomendación:** Condicional a favor

**Consideraciones adicionales:**

- No se identificó evidencia que soporte el uso de RM en casos de EHI leve.

**Justificación**

El panel determinó que esta pregunta aborda un problema de alta prioridad, dado el riesgo sustancial de mortalidad y secuelas neurológicas permanentes asociadas con la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI). En el contexto nacional, esta condición continúa siendo una causa importante de morbimortalidad neonatal: cerca del 20 % de los lactantes afectados fallecen en el periodo neonatal, y aproximadamente una cuarta parte de los supervivientes presenta discapacidad neurológica permanente, incluyendo parálisis cerebral, retraso del desarrollo, epilepsia o trastornos cognitivos (4).

La necesidad de un diagnóstico temprano y preciso es crítica, ya que las decisiones clínicas en esta etapa temprana influyen directamente en el pronóstico y en la planificación del seguimiento. En este marco, la resonancia magnética (RM) de cerebro constituye una herramienta clave, pues permite caracterizar el patrón, severidad y extensión de la lesión con mayor exactitud que la evaluación clínica aislada, especialmente en los primeros días de vida, cuando los hallazgos neurológicos pueden ser inespecíficos.

La evidencia disponible sugiere que la RM de cerebro realizada durante los primeros días de vida (particularmente después del día 2) ofrece alta sensibilidad y especificidad para detectar lesiones cerebrales asociadas a encefalopatía hipóxico-isquémica, con estimaciones puntuales de 100 % (IC 95 %: 75 a 100 %) y 95 % (IC 95 %: 66 a 100 %), respectivamente (13). Para el desenlace de pronóstico neurológico a largo plazo, la evidencia disponible indica que la RM realizada después de los 7 días de vida presenta

un desempeño diagnóstico moderado a alto, con una sensibilidad de 0,88 (IC 95 %: 0,75 a 0,96) y una especificidad de 0,88 (IC 95 %: 0,78 a 0,94) (14).

Al aplicar estos parámetros diagnósticos a escenarios clínicos con probabilidades pretest plausibles en nuestro contexto (30 % para la detección de lesión cerebral y 36 % para la predicción del pronóstico neurológico a 18 meses–3 años (15,16)), se observa una reducción sustancial de la probabilidad postest negativa (0 % y 5 %, respectivamente) y un incremento importante de la probabilidad postest positiva (100 % y 80 %, respectivamente). Esto indica que la RM de cerebro temprana tiene un alto potencial para confirmar o descartar lesiones relevantes, y relacionarse con los desenlaces neurológicos luego de 18 meses de vida. Estos análisis se realizan a partir de una evidencia de certeza muy baja, debido a un alto riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

El resultado de la prueba tiene consecuencias importantes en la toma de decisiones, ya que, al confirmar apropiadamente la presencia de lesiones cerebrales, y ayudar en la estratificación del pronóstico neurológico, orienta el seguimiento neurológico especializado, apoya decisiones sobre rehabilitación temprana y orienta las conversaciones con familias.

Al analizar los efectos no deseados, es importante considerar los riesgos asociados al procedimiento de RM de cerebro, especialmente cuando requiere sedación. Entre las posibles complicaciones se incluyen broncoespasmo y compromiso respiratorio. En cuanto a los efectos no deseados derivados del desempeño diagnóstico, es necesario analizar los escenarios de falsos positivos y falsos negativos. Los falsos positivos pueden conducir a la realización de estudios adicionales, aumento en el uso de recursos y preocupación innecesaria en la familia respecto al pronóstico del neonato. Por otro lado, los falsos negativos representan mayor relevancia clínica: podrían llevar a omitir intervenciones necesarias, retrasar la identificación de riesgo

neurológico, requerir pruebas adicionales y generar expectativas falsamente esperanzadoras en la familia.

Al integrar los efectos deseables y no deseables, el panel consideró que la RM de cerebro aporta un beneficio neto positivo, dado su valor para caracterizar con precisión el patrón de lesión y contribuir a la predicción del pronóstico neurológico a largo plazo en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. No obstante, al comparar específicamente la realización de la RM durante la primera semana de vida con su realización después del día 14, es importante señalar que la evidencia disponible no describe con precisión el desempeño de la prueba iniciando el día 14. En su lugar, los estudios indican que la RM realizada después del día 7 de vida ofrece un mejor equilibrio entre falsos positivos y falsos negativos en comparación con la RM realizada durante los primeros 6 días.

Desde la perspectiva de valores y preferencias, las familias suelen aceptar la realización de la RM de cerebro sin objeciones significativas, especialmente cuando comprenden su utilidad para estimar el pronóstico neurológico. La percepción de utilidad de la prueba depende en gran medida de la claridad y oportunidad de la información brindada por el equipo clínico. Asimismo, la aparición de dudas o preguntas adicionales varía según el nivel educativo de las familias, lo que resalta la importancia de una comunicación adaptada y comprensible. En general, las familias asignan alta importancia a obtener un pronóstico confiable y una evaluación objetiva del estado neurológico del neonato, por lo que el panel considera que existe baja incertidumbre o variabilidad en estas preferencias.

La realización de la RM de cerebro implica uso de recursos relacionados con equipamiento especializado, personal entrenado, posibles requerimientos de sedación y en algunos casos, logística adecuada de traslado y monitoreo del

neonato. Dado que la intervención y el comparador corresponden a la misma prueba realizada en diferentes momentos, las diferencias en costos entre ambas estrategias son mínimas o insignificantes.

En términos de equidad, persisten barreras relevantes para el acceso oportuno a la RM en el país. La disponibilidad de equipos y personal especializado está concentrada en centros de referencia urbanos, lo que genera inequidades geográficas y limita el acceso para neonatos atendidos en regiones rurales o con infraestructura diagnóstica limitada. Además, las demoras en el traslado y en la programación del estudio afectan la oportunidad de realizar la RM de cerebro dentro de las ventanas clínicas recomendadas. Estas brechas pueden profundizar desigualdades en el diagnóstico temprano y en la planificación del seguimiento neurológico, por lo que representan un desafío importante para la implementación equitativa de la recomendación.

La aceptabilidad entre los profesionales de la salud es muy alta. Los clínicos reconocen el valor de la RM de cerebro para caracterizar de manera objetiva el daño cerebral y apoyar la estimación del pronóstico neurológico, y la consideran una herramienta importante en la atención integral del neonato con EHI.

Su implementación es factible en instituciones que cuentan con servicios donde se brinda atención neonatal de mediana o alta complejidad.

En síntesis, el panel concluyó que el balance entre beneficios y daños es favorable, aun cuando la certeza de la evidencia es muy baja. Los beneficios en cuanto a la detección precisa de lesiones cerebrales y la estimación del pronóstico neurológico a largo plazo (18 meses a 3 años) se consideran clínicamente relevantes y útiles para la toma de decisiones terapéuticas y de seguimiento. Con base en estos hallazgos, el panel emite una recomendación

a favor del uso de la RM de cerebro en recién nacidos con EHI moderada o severa, después del día 7 de vida, en centros con capacidad técnica y humana suficiente para llevarlo a cabo.

Dado que no se identificó evidencia que permitiera evaluar el desempeño o utilidad de la RM de cerebro en neonatos con EHI leve, el panel decidió no emitir una recomendación para esta subpoblación.

| **Dominio EtD** | **Juicio** |
|---|---|
| Problema prioritario | Sí |
| Efectos deseables | Grandes – Detección de lesiones cerebrales<br>Moderados – Pronóstico neurológico |
| Efectos no deseables | Pequeños |
| Certeza de la evidencia | Muy baja |
| Valores y preferencias | Incertidumbre o variabilidad sin importancia |
| Balance de efectos | No favorece la intervención o el comparador |
| Recursos requeridos | Costos y ahorros insignificantes |
| Certeza en la evidencia del uso de recursos | Muy baja |
| Costo-efectividad | No se incluyeron estudios |
| Equidad | Probablemente reducida |
| Aceptabilidad | Sí |
| Factibilidad | Probablemente sí |

### 6.2.3 Identificación de la evidencia

Se realizó una búsqueda de RSL en bases de datos electrónicas y fuentes secundarias. Se encontraron 68 registros, de los cuales 1 respondió parcialmente la pregunta. Posteriormente, se realizó una búsqueda de estudios primarios en bases de datos electrónicas y fuentes secundarias. Se encontraron 710 registros y se añadieron 19 más por bola de nieve; no se hallaron duplicados. En total, se evaluaron 729 estudios por título y resumen, de los cuales se incluyeron 10 estudios primarios para la síntesis de evidencia. El detalle de las RSL llevadas a cabo con sus resultados se encuentra en el Anexo 9.

### 6.2.4 Síntesis de la evidencia

Se incluyeron 10 estudios observacionales y 1 revisión sistemática con metaanálisis, desarrollados entre los años 1991 y 2023 (13,14,17–25). En 72,7 % (n = 8) de estos estudios se incluyó la hipotermia terapéutica como parte del contexto del estudio. Pese a que no todos los estudios se centraron en la realización de la resonancia durante la primera semana de vida en comparación con realizarlo luego del día 14, todos los estudios evidenciaron los resultados a la luz de una imagen temprana y otra tardía.

#### 6.2.4.1 Imagen de resonancia magnética cerebral temprana comparado con imagen de resonancia magnética cerebral tardía en recién nacidos sin hipotermia terapéutica

Un estudio de cohorte retrospectiva realizado por Aida y col. (1998) (21) incluyó 30 recién nacidos (15 prematuros y 15 a término) con sospecha de encefalopatía hipóxico-isquémica y hallazgos anormales en una RM inicial. Los neonatos prematuros fueron evaluados entre las 35 y 45 semanas de edad corregida y los nacidos a término dentro de los primeros 28 días de vida. Posteriormente, todos

recibieron una RM de seguimiento y una valoración neurológica alrededor del año de vida, con el fin de determinar si los hallazgos iniciales podían predecir secuelas neurorradiológicas y clínicas. En la RM inicial se analizaron cuatro dominios: compromiso de la sustancia gris profunda, alteraciones parenquimatosas hemisféricas, hemorragia intracraneal (incluyendo hemorragia subependimaria) y cambios morfológicos o de señal periventricular.

Un estudio de cohorte retrospectiva realizado por Rutherford y col. (1995) (23) incluyó a 18 recién nacidos a término (37–42 semanas de gestación) con EHI y signos neurológicos anormales en las primeras 48 horas de vida. El objetivo fue documentar los hallazgos tempranos en la RM, seguir su evolución durante las primeras 8 semanas y determinar qué signos agudos se asociaban con el desarrollo de lesiones estructurales cerebrales. Los lactantes fueron sometidos a RM lo antes posible tras el nacimiento y de manera seriada en las semanas siguientes. Las exploraciones se clasificaron según el momento de realización: agudas (días 1–5), subagudas (días 6–20) y crónicas (≥ 21 días). Estos términos se aplicaron únicamente al tiempo de la exploración, sin describir la apariencia de las imágenes. Se evaluaron múltiples parámetros: presencia de edema cerebral, intensidad de señal cortical, diferenciación sustancia gris-blanca, alteraciones de la sustancia blanca periventricular y subcortical, cambios en ganglios basales y tálamos, alteraciones en la señal de la cápsula interna posterior, signos de atrofia cerebral, así como la señal y anchura aparente del hipocampo y la dilatación de la asta temporal del ventrículo lateral.

Una serie de casos prospectiva realizada por Steinlin y col. (1991) (22) incluyó a 30 recién nacidos con antecedentes de asfixia perinatal severa (23 a término y 7 prematuros), con el objetivo de identificar signos tempranos en la RM que pudieran predecir lesiones cerebrales hipóxico-isquémicas y desenlaces neurológicos adversos. Los niños fueron evaluados mediante RM en tres momentos: temprana (10 RM entre 1 y 4 días de vida), intermedia (16 RM entre

2 y 4 semanas) y tardía (38 RM posteriores al primer mes de vida). Las imágenes fueron analizadas para detectar necrosis cerebral, alteraciones de la mielinización, hemorragias intracraneales y lesiones focales.

**Desenlace 1: Detección de lesiones cerebrales**

Para el caso de los estudios que no contemplan la hipotermia terapéutica, en el estudio de Aida y col. (1998) (21) se documentó que se detectaron lesiones cerebrales en 4 de 5 neonatos en la RM realizada en la primera semana de vida, en comparación con 4 de 6 lesiones cerebrales detectadas en la RM realizada del día 15 a 27, y en 3 de 5 neonatos en la RM realizada después de los 11 meses. La certeza de la evidencia es muy baja para las estimaciones debido a algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo.

El estudio de Steinlin y col. (1991) (22) reportó como hallazgos la presencia de cuadriplejia, microcefalia y epilepsia en 3 momentos diferentes de RM: en los primeros 4 días de vida, del día 5 a 14 y de 7 semanas a 46 meses. La presencia de cuadriplejia fue en 3 de 3 neonatos, 7 de 7 neonatos y 10 de 10 neonatos en cada tiempo de RM, respectivamente. Se documentó microcefalia en 1 de 3 neonatos, 2 de 7 neonatos y 2 de 10 neonatos en cada tiempo de RM, respectivamente. Para el caso de epilepsia, esta fue documentada en 0 neonatos, 2 de 7 neonatos y 2 de 10 neonatos en cada RM realizada, respectivamente. En general, se documentaron hallazgos anormales en 6 de 10 niños, 11 de 12 niños y 13 de 21 niños de acuerdo con la resonancia temprana, intermedia y tardía, respectivamente. La certeza de la evidencia es muy baja para las estimaciones debido a algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo.

El estudio de Rutherford y col. (1995) (23) documentó cambios en la fase aguda, subaguda y crónica, de la siguiente manera: para el caso de edema cerebral, en la fase aguda (días 1-5) se observaron signos de inflamación cerebral en 17 de

los 18 lactantes con encefalopatía hipóxico-isquémica; en la fase subaguda (días 6-20) se observó inflamación cerebral generalizada; para la fase crónica (días 21-56) no se observó inflamación cerebral. En cuanto a la señal cortical, para la fase aguda se observó un aumento de la intensidad de la señal en 6 de los 18 lactantes, dos de los cuales fallecieron; para la fase subaguda se observó un resaltado cortical en seis lactantes. Para la evaluación de la diferenciación de la sustancia gris/blanca se observó una pérdida de la diferenciación de la sustancia gris/blanca en 8 de los 18 bebés en la fase aguda; una diferenciación normal de la sustancia gris/blanca en cuatro de los cinco bebés supervivientes para la fase subaguda y la diferenciación de materia gris/blanca normal durante la fase crónica. Al analizar la sustancia blanca periventricular se evidenció que presentó una señal anormalmente baja en siete lactantes durante la fase aguda; una intensidad de señal alta y baja en vetas en la secuencia IR en seis lactantes durante la fase subaguda; y para la fase crónica, se evidenció la sustancia blanca periventricular veteada aún presente en siete lactantes, y se asoció con una disminución en la cantidad de sustancia blanca. La certeza de la evidencia es baja para las estimaciones debido a algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo.

Información adicional de los resultados descriptivos de los estudios de este componente se puede encontrar en el anexo 9.

#### 6.2.4.2 Imagen de resonancia magnética cerebral temprana comparado con tardía en el contexto de hipotermia terapéutica

Una revisión sistemática con metaanálisis realizada por Liu y col. (2020) (14) incluyó 14 estudios observacionales comparativos con 605 recién nacidos con edad ≥ 35 a semanas y EHI. Los recién nacidos fueron tratados con hipotermia terapéutica y se les realizó RM en distintos momentos. Se analizaron 3 momentos de RM: temprana (en los primeros 6 días de vida), tardía (a partir del

día 7) y otro momento definido como dentro de las primeras dos semanas de vida. A partir de estos estudios se evaluó la capacidad de la prueba para predecir el pronóstico neurológico a largo plazo (18 meses a 3 años de vida).

Un estudio de cohorte retrospectiva realizado por Garvey y col. (2023) (15) evaluó las diferencias entre la RM temprana (≤ 7 días de vida) y tardía (> 7 días) en 94 recién nacidos ≥ 34 semanas de gestación con encefalopatía neonatal que recibieron hipotermia terapéutica. Los informes clínicos de las RM fueron analizados para identificar la presencia de lesiones agudas o crónicas del parénquima cerebral, hemorragias intraparenquimatosas o intraventriculares, lesiones extraaxiales y hallazgos incidentales.

Una serie de casos retrospectiva realizada por Charon y col. (2016) (18) incluyó 32 recién nacidos ≥ 36 semanas de gestación con EHI moderada o severa, todos tratados con hipotermia terapéutica. El objetivo fue comparar el valor pronóstico de las resonancias magnéticas tempranas (≤ 6 días) y tardías (≥ 7 días) para predecir un desenlace adverso a los 2 años en neonatos a término asfixiados tratados con hipotermia. Cada paciente fue sometido a dos RM seriadas: una temprana, realizada preferentemente alrededor del 4º día de vida (hasta el día 6), y una tardía, realizada alrededor del 11º día de vida (hasta el día 18), coincidiendo en lo posible con el final del tratamiento de hipotermia. Se evaluaron los hallazgos de lesión cerebral en cada uno de los momentos de RM.

Un estudio de cohorte retrospectiva realizado por Skranes y col. (2015) (17) incluyó a 41 recién nacidos ≥ 36 semanas de gestación con encefalopatía hipóxico isquémica moderada o severa, tratados con hipotermia terapéutica. El objetivo fue determinar si los hallazgos de la RM diferían cuando se realizaban en forma temprana (mediana: 4 días) frente a tardía (mediana: 11 días) tras el nacimiento, y comparar su capacidad para predecir desenlaces. Se evaluó la calidad, anatomía, patrones de lesión, presencia de hemorragia y signos de

trombosis venosa. Para la interpretación se aplicó la escala de Rutherford (ganglios basales/tálamo, sustancia blanca, corteza y cápsula interna posterior) y la escala de Bonifacio (lesiones predominantes en ganglios basales/tálamo o en zonas de *watershed*).

Una serie de casos retrospectiva realizada por Charon y col. (2015) (16) incluyó a 33 recién nacidos ≥ 36 semanas de gestación con encefalopatía hipóxico isquémica moderada o severa, todos tratados con hipotermia terapéutica. El objetivo fue identificar las diferencias entre la RM temprana y la tardía que pudieran influir en las decisiones de cuidados intensivos. Cada paciente fue sometido a dos RM seriadas: una temprana, realizada preferentemente alrededor del 4º día de vida (hasta el día 6), y una tardía, realizada alrededor del 11º día de vida (hasta el día 18), coincidiendo en lo posible con el final del tratamiento de hipotermia. Se evaluaron los hallazgos de lesión cerebral y se compararon las diferencias entre los dos momentos de RM.

Una serie de casos prospectiva realizada por Boudes y col. (2015) (24) evaluó si la RM cerebral realizada durante la hipotermia terapéutica podía identificar de forma precisa las lesiones cerebrales que posteriormente se observan en recién nacidos con asfixia perinatal. El estudio incluyó a 43 neonatos a término tratados con hipotermia terapéutica, a quienes se realizaron uno o dos estudios de RM durante el tratamiento (entre los días 2–3 de vida), seguido de una RM de control alrededor del décimo día y, en algunos casos, una exploración adicional hacia el primer mes. Se utilizaron secuencias convencionales (T1, T2) y de difusión. Para el análisis, se consideró como referencia la RM del día 10.

Una serie de casos prospectiva realizada por Del Balzo y col. (2014) (19) evaluó el valor comparativo del electroencefalograma (EEG) y la RM como predictores del desarrollo neurológico en 20 recién nacidos ≥ 36 semanas con encefalopatía hipóxico isquémica moderada o severa, todos tratados con hipotermia

terapéutica. Cada lactante fue monitorizado con EEG continuo durante las primeras 72 horas de hipotermia y posteriormente se realizó una RM cerebral al finalizar el tratamiento (dentro de la primera semana). En algunos casos se efectuaron estudios radiológicos de seguimiento hasta los tres primeros meses de vida. Las imágenes de RM incluyeron secuencias convencionales, difusión y espectroscopia, con especial atención a lesiones de sustancia blanca, ganglios basales, tálamos y cápsula interna posterior. El EEG fue clasificado de acuerdo con la actividad de base (normal, alteraciones leves, moderadas o graves). El desenlace neurológico se evaluó a los 18 meses mediante examen neurológico, escalas de desarrollo (Bayley III) y valoración sensorial.

Un estudio de cohorte prospectiva realizado por Wintermark y col. (2011) (20) incluyó a 12 recién nacidos a término (≥ 36 semanas de gestación) con asfixia perinatal tratados con hipotermia terapéutica, con el objetivo de evaluar la utilidad de la RM temprana frente a la tardía para caracterizar las lesiones cerebrales en el primer mes de vida. Los pacientes fueron sometidos a una o dos RM tempranas durante la hipotermia (día 1 y días 2–3) y a una o dos RM tardías (días 8–13 y al mes de vida).

**Desenlace 1: Exactitud diagnóstica de la prueba para detectar compromiso neurológico/Detección de lesiones cerebrales**

Para el caso de los estudios realizados bajo el contexto de hipotermia terapéutica, 7 estudios evaluaron este desenlace. Los resultados se presentan a continuación:

El estudio de Boudes y col. (2015) (24) reportó que las resonancias magnéticas cerebrales obtenidas el día 1 de vida tuvieron una sensibilidad del 45 % (IC 95 %: 18 % a 75 %) y una especificidad del 100 % (IC 95 %: 60 % a 100 %) para identificar la presencia y la extensión de una lesión cerebral posterior; también,

que las resonancias magnéticas cerebrales obtenidas entre el segundo y tercer día de vida tuvieron una sensibilidad del 100 % (IC 95 %: 84 % a 100 %) y una especificidad del 100 % (IC 95 %: 77 % a 100 %). Por su parte, que las resonancias magnéticas cerebrales obtenidas alrededor del mes de vida presentaron una sensibilidad del 100 % (IC 95 %: 75 % a 100 %) y una especificidad del 100 % (IC 95 %: 66 % a 100 %) para confirmar la extensión de la lesión. Estos resultados se obtuvieron al comparar como estándar de oro la RM realizada en el día 10 de vida.

Seis estudios compararon la RM realizada durante la primera semana de vida con realizarla luego de la primera semana y presentaron las frecuencias de RM con alteraciones sin comparar con alguna otra prueba de oro. El primero corresponde al estudio de Garvey y col (2023) (15) que detectó lesiones cerebrales en 70 de 94 neonatos en la RM temprana y en 62 de 94 neonatos en la RM tardía. El segundo estudio de Charon y col. (2016) (18) reportó detección de lesiones cerebrales en 16 de 32 neonatos en la RM temprana y en 18 de 35 neonatos en la RM tardía. El tercer estudio es el de Charon y col. (2015) (16) informó resultados anormales que confirmaban la presencia de lesiones cerebrales en 6 de 33 neonatos en la RM temprana y en 8 de 33 neonatos en la RM tardía. Para estas estimaciones, la certeza de la evidencia es baja y muy baja debido a algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo. El cuarto estudio corresponde al estudio de Skranes y col (2015) (17), que documentó alteraciones en diferentes zonas cerebrales (ganglios basales/tálamo, sustancia blanca, corteza, cápsula interna y los territorios vasculares asociados con el patrón de cuenca hidrográfica) a partir del análisis de diferentes puntuaciones de la RM (Rutherford o Bonifacio). Para la RM temprana y tardía se documentaron lesiones en 6 de 9 neonatos en los ganglios basales, en la sustancia blanca en 9 de 9 neonatos para ambos momentos, en la rama posterior de la cápsula interna y patrón de cuenca hidrográfica en 5 de 9 neonatos en

ambos momentos, y en la corteza en 5 de 9 neonatos en la RM temprana y en 6 de 9 neonatos en la RM tardía. El último estudio con esta comparación es el estudio de Wintermark y col. (2011) (20), el cual documentó que 4 de 12 neonatos con lesiones al día de vida 8-13 y 1 mes ya eran visibles en la resonancia magnética temprana (días de vida 2–3) y que ningún paciente desarrolló lesiones nuevas en las RM tardías que no se hubieran visto antes. Para este estudio, la certeza de la evidencia es muy baja para las estimaciones debido a algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo.

Finalmente, el estudio de Del Balzo y col. (2014) (19) documentó la presencia de lesiones cerebrales comparando la RM realizada durante la primera semana de vida con realizarla luego del primer mes. Para ambos casos el desenlace se documentó en 9 de 20 neonatos. Además, durante el seguimiento, se realizó una nueva resonancia magnética un mes después del tratamiento con hipotermia, la cual fue normal en 11 lactantes, mientras que se confirmó la hiperintensidad difusa de los ganglios basales en 6. Para este estudio, la certeza de la evidencia es muy baja para las estimaciones debido a algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo.

Información adicional de los resultados descriptivos de los estudios de este componente se puede encontrar en el anexo 9.2.5.

***Modelamiento de probabilidades postest para resonancia magnética cerebral en la detección de lesiones cerebrales:***

A partir de los resultados de Boudes y col. (2015) (24) se modeló la probabilidad postest utilizando 30 % como la prevalencia de lesiones cerebrales en la población. La probabilidad de tener lesiones cerebrales dado que la RM muestra un resultado normal se reduce a 18 % para la RM realizada en el día 1. La probabilidad se reduce a 0 % para las RM realizadas en los otros dos momentos

(días 2-3, y días 28-38). Además, se modeló la probabilidad postest luego de tener un resultado de RM mostrando alteración. Se encontró que para la RM realizada el día 1 la probabilidad post-test se aumenta del 30 % al 99 %, se aumenta a 100 % para las RM realizadas luego del primer día de vida. La certeza de la evidencia es muy baja para las estimaciones debido a preocupaciones en el riesgo de sesgo.

**Desenlace 2: Pronóstico neurológico a largo plazo**

La revisión sistemática de Liu y col. (2021) (14) documentó sensibilidad, especificidad y área bajo la curva para cada momento de la RM. Se reportaron sensibilidades de 0,91 (IC 95 %: 0,83 a 0,96), 0,88 (IC 95 %: 0,75 a 0,96) y 0,85 (IC 95 %: 0,79 a 0,89), para cada momento de la RM respectivamente (≤ 6 días, ≥ 7 días y durante las primeras dos semanas). En cuanto a la especificidad, esta fue de 0,73 (IC 95 %: 0,66 a 0,79), 0,88 (IC 95 %: 0,78 a 0,94) y 0,72 (IC 95 %: 0,66 a 0,77), para cada momento de la RM respectivamente. Las áreas bajo la curva reportadas fueron de 0,92, 0,94 y 0,88 respectivamente.

***Modelamiento de probabilidades postest para resonancia magnética cerebral en la predicción de alteraciones neurológicas:***

A partir de los resultados de Liu y col. (2021) (14) se modeló la probabilidad postest de tener una prueba negativa utilizando un valor de 36 % como la prevalencia de tener resultado neurológico adverso en el largo plazo. Se estimó que para la RM realizada en los primeros 6 días y después del día 7 la probabilidad postest cambia de 36 % a 5 %, mientras que en las primeras 2 semanas cambia a 10 %. En cuanto a la probabilidad postest de una RM que indica alteraciones, se encontró que para la RM realizada en los primeros 6 días esta cambia de 36 % a 66 %; para la RM después del día 7 cambia del 36 % al

80 %; y para la RM realizada durante las primeras 2 semanas de vida la probabilidad cambia de 36 % a 63 %. La certeza de la evidencia es baja para las estimaciones debido a algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo e incluir evidencia indirecta.

Para todo el cuerpo de evidencia no fueron reportados eventos adversos, los cuales fueron priorizados en la pregunta.

### 6.2.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

La evidencia que sustenta los dominios EtD fue recopilada a partir de múltiples fuentes complementarias. En primer lugar, se utilizó la revisión sistemática realizada para dar respuesta a la pregunta específica de investigación (Anexo 9). Adicionalmente, se llevó a cabo una revisión complementaria de factores contextuales relevantes para la toma de decisiones (Anexo 19). Esta información se integró con la evidencia aportada por los expertos clínicos, así como con datos procedentes de bases de datos nacionales, en particular las bases del INVIMA (Anexo 20), con el fin de asegurar una valoración integral, contextualizada y pertinente de los dominios EtD.

#### 6.2.5.1 Exactitud de las pruebas

El panel consideró un umbral clínicamente significativo la reducción en la probabilidad pretest luego de un resultado negativo a al menos la mitad del valor de la probabilidad pretest. La variedad de alteraciones cerebrales en el recién nacido con EHI es muy amplia, reconociéndose la leucomalacia periventricular como una alteración de alta frecuencia (19,8 a 34,1%) (25).

Para la detección de lesiones cerebrales y la determinación del pronóstico neurológico a largo plazo (18 meses a 3 años), la RM se caracteriza por ser una prueba muy exacta para el primer desenlace y exacta para el segundo. Partiendo de una probabilidad pretest de 30 % de presentar una lesión cerebral, la probabilidad postest negativa y positiva de la RM luego del día 1 de vida son 0 % y 100 %, respectivamente, lo que indica muy buen rendimiento.

Por otra parte, la prevalencia de secuelas neurológicas varía según los antecedentes prenatales (25,4 % en recién nacidos con AP con madres de edad entre 20 y 34 años; hasta 44,4 % en recién nacidos con AP con madres de 35 años o más). Esta prevalencia también varía según las características del recién nacido: desde 17,9 % en recién nacidos con puntaje Apgar al minuto entre 4 y 6 hasta 55,5% en recién nacidos con puntaje entre 0 y 3 (26). Para la predicción de pronóstico neurológico a largo plazo, se parte de una probabilidad pretest de 36 % y las probabilidades postest negativa y positiva son 5 % y 66 % para la RM durante los primeros 6 días de vida, y 5 % y 80 % para la RM realizada luego del día 7 de vida.

#### 6.2.5.2 Efectos deseables

Los efectos deseados de esta prueba alrededor del día 7 son muy relevantes para el contexto clínico, apoyando la toma de decisiones terapéuticas y la elección de la mejor ruta de seguimiento hospitalario y ambulatorio. Esto hace que los efectos deseables se consideran grandes en cuanto a la detección de lesiones cerebrales y moderados como herramienta para el pronóstico neurológico a largo plazo.

#### 6.2.5.3 Efectos no deseables

En general, los efectos de la RM son pequeños y se relacionan con la sedación. Se documenta principalmente la presencia de broncoespasmo o compromiso respiratorio asociado a la sedación; sin embargo, esto ocurre en una muy baja proporción de casos (27). De acuerdo con el resultado de la prueba, al incurrir en falsos positivos, es posible que se requieran pruebas adicionales y se incremente el uso de recursos, así como generar preocupación innecesaria. Para el escenario de falsos negativos, efectos no deseables de la prueba se centran en la probable omisión de tratamiento necesario, requerimiento adicional de pruebas y falsa información esperanzadora a la familia.

#### 6.2.5.4 Balance riesgo-beneficio

Desde la síntesis de evidencia para el uso de la resonancia magnética temprana en comparación de la resonancia magnética tardía, se ha evidenciado un beneficio clínico a favor de la realización de esta imagen; sin embargo, algunos estudios como el de Aida y col (1998) (21) resaltan el beneficio de la resonancia magnética temprana, el estudio de Boudes y col. (2015) (24) y el de Garvey y Col (2023) (15) resaltan el beneficio de la resonancia magnética tardía, mientras que otros estudios reportan similares beneficios tanto para la resonancia magnética temprana, como para la resonancia magnética tardía.

Al analizar la RM temprana en comparación con la tardía sin el contexto de la hipotermia terapéutica, pese a que se incluyeron 3 estudios con evidencia indirecta de la realización de RM temprana y tardía, ninguno de ellos evaluó los desenlaces a la luz de su realización durante la primera semana, en comparación con realizarla luego del día 14. Para el análisis en el contexto de la hipotermia terapéutica, pese a que no se evaluó la comparación en estudio de forma directa,

el resultado indicó no haber diferencias en términos de exactitud diagnóstica para detección de lesiones cerebrales ni pronóstico neurológico a largo plazo. En ambos momentos, salvo en primer día de vida, la prueba es muy exacta para la detección y predicción. Entre los diferentes momentos evaluados, la RM a partir del día 7 es la que evidenció un mejor desempeño de la prueba según el área bajo la curva, que evalúa en conjunto sensibilidad y especificidad.

#### 6.2.5.5 Certeza global de la evidencia

Debido al alto riesgo de sesgo de los estudios y lo indirecto de la evidencia para responder a los desenlaces evaluados, la certeza de la evidencia es muy baja para los desenlaces de exactitud diagnóstica, detección de lesión cerebral y pronóstico neurológico a largo plazo. No se encontraron estudios que evaluaran el desenlace de eventos adversos.

#### 6.2.5.6 Valores y preferencias

No se identificaron estudios que respondan a este dominio en el marco del estudio de resonancia magnética temprana o tardía. La evidencia encontrada corresponde al abordaje de cuidadores de neonatos con esta condición, quienes refieren que las familias suelen aceptar la realización de este tipo de procedimientos sin objeción alguna, pero existe una relación directamente proporcional entre el nivel educativo y la presencia de dudas o interrogación al personal clínico que atiende a su familiar. Además, los cuidadores refieren que, durante el seguimiento, la percepción de utilidad en las familias depende de la claridad de la información brindada; y que, la repetición de estudios de este tipo puede generar desconfianza o ilusión de manera variable.

### 6.2.5.7 Recursos (costos) requeridos

Un estudio multicéntrico de Massaro y col. (2016) (27) en Estados Unidos, con 822 recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica tratados con hipotermia terapéutica en 19 unidades de cuidado intensivo neonatal regionales, señaló que la encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal. En este estudio se analizaron los costos de hospitalización de neonatos con EHI tratados con hipotermia. El costo mediano por caso fue de $ 54 405 USD (rango intercuartil (RI): $ 29 729 - $ 112 587). Entre los sobrevivientes, la mediana fue de $ 58 552 USD (RI: $ 32 476 a $ 130 203), mientras que en los no sobrevivientes fue de $ 29 760 USD (RI: $ 16 897 a $ 61 399). Los costos diarios incluyeron $ 18 539 USD (RI: $ 11 797 a $ 30 021) para cama en unidad de cuidado intensivo, $ 4 171 USD (RI: $ 2 488 a $ 7 002) en laboratorios, $ 1 031 USD (RI: $ 800 a $ 1 347) en neuroimágenes y $ 2 102 USD (RI: $ 567 a $ 3 726) en electroencefalogramas.

Además de lo reportado en el estudio anterior, no se encontraron estudios que analizaran costos de resonancia magnética temprana o tardía de manera directa en el país, razón por la que se aborda el dominio a partir de evidencia local y con apoyo del juicio de expertos. Dentro de los requerimientos para la prueba se contempla que se debe realizar en una institución que cuente con servicios de alto nivel de complejidad donde se cuente con los equipos disponibles y el personal entrenado para su realización; además, el neonato debe encontrarse clínicamente estable para la realización de la imagen y debe garantizarse sedación y monitorización continua por tiempo de 30 a 60 minutos.

El costo promedio de este examen para el año 2025 es de $ 483 898 pesos colombianos (Rango: $ 337 455 a $ 662 731) (28). Estos costos presentados

son orientadores y no constituyen un estudio de factibilidad o de impacto presupuestario; únicamente son precios de referencia para la toma de decisiones en torno a esta recomendación. Además, no incluyen la sedación, monitorización u otros adicionales que puedan ser requeridos en este momento.

#### 6.2.5.8 Certeza en la evidencia de los recursos requeridos

No se identificaron estudios específicos o análisis de evidencia directa sobre recursos requeridos; por tratarse de evidencia local y juicio de expertos, la certeza de la evidencia para este dominio es muy baja.

#### 6.2.5.9 Costo efectividad

No se identificaron estudios que respondan a este dominio en el marco del estudio de resonancia magnética temprana o tardía.

#### 6.2.5.10 Equidad

No se identificaron estudios que respondan a este dominio en el marco del estudio de resonancia magnética temprana o tardía. Sin embargo, el panel de expertos considera importante resaltar que esta tecnología tiene acceso limitado en diferentes zonas del país, dado que no se dispone del equipo o del entrenamiento de los profesionales para su realización. Además, se reconoce la falta de oportunidad en el momento de la toma de la imagen.

### 6.2.5.11 Aceptabilidad

No se identificaron estudios que respondan a este dominio en el marco del estudio de resonancia magnética temprana o tardía; sin embargo, es altamente aceptada por los expertos clínicos cuya práctica diaria se centra en la atención a neonatos en el contexto de la asfixia perinatal.

### 6.2.5.12 Factibilidad

Para el caso de Colombia, esta tecnología está incluida en el Plan de Beneficios en Salud y es factible la realización de resonancia magnética en instituciones hospitalarias que cuentan con habilitación de servicios de alta complejidad. El código de Clasificación Única de Procedimientos en Salud (CUPS) que puede utilizarse para la realización de esta imagen diagnóstica se presenta a continuación (29):

| Código CUPS | Nombre |
|---|---|
| 88.3.1.01 | RESONANCIA MAGNÉTICA DE CEREBRO |

Fuente: elaboración propia a partir de los datos proporcionados por el Sistema Integral de Información de la Protección Social en Colombia – SISPRO, Resolución 2641 de 2024 (30).

### 6.2.6 Referencias

1. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias. Guía de práctica clínica del recién nacido con asfixia perinatal. Guía No. 07. [Internet]. 2013. Available from: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/guia-asfixia-perinatal-profesionales.pdf

2. Victor S, Rocha-Ferreira E, Rahim A, Hagberg H, Edwards D. New possibilities for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Eur J Pediatr. 2022 Mar;181(3):875–87.

3. Allen KA, Brandon DH. Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments. Newborn and Infant Nursing Reviews. 2011 Sept;11(3):125–33.

4. Odd D, Heep A, Luyt K, Draycott T. Hypoxic-ischemic brain injury: Planned delivery before intrapartum events. Journal of Neonatal-Perinatal Medicine. 2017 Dec 26;10(4):347–53.

5. Viaroli F, Cheung PY, O'Reilly M, Polglase GR, Pichler G, Schmölzer GM. Reducing Brain Injury of Preterm Infants in the Delivery Room. Front Pediatr. 2018 Oct 16;6:290.

6. Lavrentev SN, Petrova AS, Serova OF, Vishnyakova P, Kondratev MV, Gryzunova AS, et al. Ultrasound Diagnosis and Near-Infrared Spectroscopy in the Study of Encephalopathy in Neonates Born under Asphyxia: Narrative Review. Children. 2024 May 14;11(5):591.

7. Merhar SL, Chau V. Neuroimaging and Other Neurodiagnostic Tests in Neonatal Encephalopathy. Clinics in Perinatology. 2016 Sept;43(3):511–27.

8. Walas W, Wilińska M, Bekiesińska-Figatowska M, Halaba Z, Śmigiel R. Methods for assessing the severity of perinatal asphyxia and early prognostic tools in neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. Adv Clin Exp Med. 2020 Aug 21;29(8):1011–6.

9. Parmentier CEJ, De Vries LS, Groenendaal F. Magnetic Resonance Imaging in (Near-)Term Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Diagnostics. 2022 Mar 6;12(3):645.

10. Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A, Bainbridge A, Cady EB, Chong WKK, et al. Cerebral Magnetic Resonance Biomarkers in Neonatal Encephalopathy: A Meta-analysis. Pediatrics. 2010 Feb 1;125(2):e382–95.

11. Troha Gergeli A, Škofljanec A, Neubauer D, Paro Panjan D, Kodrič J, Osredkar D. Prognostic Value of Various Diagnostic Methods for Long-Term Outcome of Newborns After Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated With Hypothermia. Front Pediatr. 2022 Apr 7;10:856615.

12. Tuiskula A, Metsäranta M, Toiviainen-Salo S, Vanhatalo S, Haataja L. Profile of minor neurological findings after perinatal asphyxia. Acta Paediatrica. 2022 Feb;111(2):291–9.

13. Boudes E, Tan X, Saint-Martin C, Shevell M, Wintermark P. MRI obtained during versus after hypothermia in asphyxiated newborns. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015 May;100(3):F238-242.

14. Liu W, Yang Q, Wei H, Dong W, Fan Y, Hua Z. Prognostic Value of Clinical Tests in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated With Therapeutic Hypothermia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Neurol. 2020;11:133.

15. Garvey AA, El-Shibiny H, Yang E, Inder TE, El-Dib M. Differences between early and late MRI in infants with neonatal encephalopathy following therapeutic hypothermia. Pediatr Res. 2023 Sept;94(3):1011–7.

16. Charon V, Proisy M, Ferré JC, Bruneau B, Tréguier C, Beuchée A, et al. Comparison of early and late MRI in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy using three assessment methods. Pediatr Radiol. 2015 Dec;45(13):1988–2000.

17. Skranes JH, Cowan FM, Stiris T, Fugelseth D, Thoresen M, Server A. Brain imaging in cooled encephalopathic neonates does not differ between four and 11 days after birth. Acta Paediatrica. 2015 Aug;104(8):752–8.

18. Charon V, Proisy M, Bretaudeau G, Bruneau B, Pladys P, Beuchée A, et al. Early MRI in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy treated with hypothermia: Prognostic role at 2-year follow-up. European Journal of Radiology. 2016 Aug;85(8):1366–74.

19. Del Balzo F, Maiolo S, Papoff P, Giannini L, Moretti C, Properzi E, et al. Electroencephalogram and Magnetic Resonance Imaging Comparison as a Predicting Factor for Neurodevelopmental Outcome in Hypoxic Ischemic Encephalopathy Infant Treated with Hypothermia. Pediatric Reports. 2014 Oct 1;6(3):5532.

20. Wintermark P, Hansen A, Soul J, Labrecque M, Robertson RL, Warfield SK. Early versus late MRI in asphyxiated newborns treated with hypothermia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011 Jan;96(1):F36–44.

21. Aida N, Nishimura G, Hachiya Y, Matsui K, Takeuchi M, Itani Y. MR Imaging of Perinatal Brain Damage: Comparison of Clinical Outcome with Initial and Follow-up MR Findings.

22. Steinlin M, Dirr R, Martin E, Boesch C, Largo RH, Fanconi S, et al. MRI following severe perinatal asphyxia: Preliminary experience. Pediatric Neurology. 1991 May;7(3):164–70.

23. Rutherford M, Pennock J, Schwieso J, Cowan F, Dubowitz L. Hypoxic Ischaemic Encephdopathy: Early Magnetic Resonance Imaging Findings and Their Evolution. Neuropediatrics. 1995;26:183–91.

24. Boudes E, Tan X, Saint-Martin C, Shevell M, Wintermark P. MRI obtained during versus after hypothermia in asphyxiated newborns. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015 May;100(3):F238–42.

25. Kaushal M, Sahu N, Pattanaik R, Das S. Role of Transcranial Ultrasound and Doppler Studies to Evaluate Intracranial Pathologies in Preterm and High-risk Term Neonates. Journal of Medical Ultrasound [Internet]. 2024 Feb 15 [cited 2025 Sept 13]; Available from: https://journals.lww.com/10.4103/jmu.jmu_72_23

26. García Reyes TK. Secuelas neurológicas en niños nacidos con asfixia perinatal en el hospital Asunción de Juigalpa, Chontales, durante el 2000-2006. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2008.

27. Massaro AN, Murthy K, Zaniletti I, Cook N, DiGeronimo R, Dizon MLV, et al. Intercenter Cost Variation for Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia. The Journal of Pediatrics. 2016 June;173:76-83.e1.

28. Ministerio de Salud y Protección Social (Colombia). Termómetro de precios [Internet]. [cited 2025 Nov 10]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/paginas/termometro-de-precios.aspx

29. Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO) [Internet]. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; [cited 2025 Sept 13]. Available from: https://web.sispro.gov.co/WebPublico/Consultas/ConsultarDetalleReferenciaBasica.aspx?Code=CUPS

## 6.3 Pregunta clínica 7

¿Se debería usar intervenciones farmacológicas para sedoanalgesia comparado con no usar en el manejo de los recién nacidos a término ≥ 35 semanas, con encefalopatía hipóxico-isquémica leve, moderada o severa, manejados con hipotermia?

### 6.3.1 Antecedentes

Los niños ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) habitualmente requieren analgésicos y sedantes para mantener el confort, la seguridad y facilitar la cooperación durante las intervenciones médicas. Es esencial una sedoanalgesia apropiada ya que reduce el estrés del paciente, potencia la adaptación a la ventilación mecánica y ayuda a disminuir la duración de la estancia y la morbilidad relacionada (1).

No obstante, su aplicación requiere un seguimiento meticuloso para prevenir problemas como sobredosificación, síndrome de abstinencia o delirium en niños. Por ello, se aconseja implementar protocolos y llevar a cabo una evaluación constante del nivel de sedación y analgesia (1).

Desde este enfoque general, la sedo analgesia cobra especial relevancia en circunstancias clínicas particulares como la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) en neonatos a término y pretérmino tardío, donde la demanda de confort y la disminución del estrés son fundamentales para mejorar otros tratamientos neuro protectores como la hipotermia terapéutica (2).

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es una condición severa que impacta la función cerebral después de un episodio de asfixia perinatal, presentando una elevada mortalidad y un alto riesgo de secuelas neurológicas graves.

El tratamiento de hipotermia terapéutica (HT), que implica mantener la temperatura corporal entre 33–34 °C durante 72 horas, es el único método clínicamente verificado para disminuir la mortalidad y discapacidad en estos pacientes (3).

No obstante, la HT puede provocar estrés, dolor y malestar en los neonatos, síntomas que, de acuerdo con investigaciones preclínicas, podrían reducir las ventajas neuro protectoras que ofrece la terapia. Por esta razón, es crucial supervisar y mitigar estos signos durante la hipotermia para mejorar los resultados clínicos y optimizar el pronóstico del neonato con EHI (4).

Los fármacos usados para sedoanalgesia en este contexto incluyen:

Opioides (morfina, fentanilo): entre los más empleados para la analgesia y sedación. Dado que la hipertensión transpiratoria modifica la farmacocinética (reducción del metabolismo hepático) y la farmacodinámica, se aconseja emplear dosis reducidas cerca de la mitad de las dosis habituales en normo termia para prevenir acumulación y toxicidad, incluyendo el peligro de depresión respiratoria, especialmente en neonatos no intubados (1).

Agonistas alfa-2 (clonidina, dexmedetomidina): han surgido como opciones para sedación y analgesia, con un posible efecto neuro protector y una reducción en el riesgo de depresión respiratoria. No obstante, la evidencia clínica en neonatos con HT todavía es escasa, y su aplicación se propone principalmente como auxiliares o en situaciones específicas donde no se aconseja el uso de opioides por sí mismos (1).

Antagonistas NMDA (ketamina), otros analgésicos (paracetamol), y sedantes benzodiazepínicos (midazolam): han sido investigados, sin embargo, su evidencia es insuficiente o conllevan a riesgos extra, por lo que no son de uso sistemático ni estándar en este escenario (1).

López y colaboradores publicaron en 2023 (5), una revisión sistemática en Cochrane sobre intervenciones farmacológicas para el manejo del dolor y la sedación en recién nacidos sometidos a hipotermia terapéutica por encefalopatía hipóxico-isquémica. La revisión incluyó ensayos controlados aleatorizados, cuasi aleatorizados y aleatorizados por conglomerados que comparaban fármacos utilizados para analgesia o sedación como opioides (p. ej., morfina, fentanilo), agonistas alfa-2 (p. ej., clonidina, dexmedetomidina), antagonistas NMDA (p. ej., ketamina), otros analgésicos (p. ej., paracetamol) o sedantes (p. ej., midazolam), frente a otro fármaco, placebo, ausencia de intervención o intervenciones no farmacológicas.

Los desenlaces principales fueron analgesia y sedación, y mortalidad por cualquier causa hasta el alta. Sin embargo, la revisión no identificó ningún estudio que cumpliera estos criterios de inclusión, por lo que actualmente no existe evidencia suficiente para recomendar ni descartar el uso de fármacos para la sedación o el alivio del dolor en recién nacidos bajo hipotermia terapéutica, y no hay datos confiables que permitan evaluar sus beneficios o riesgos.

Es esencial contar con protocolos que guíen el uso de estos fármacos, con monitorización continua para minimizar riesgos y maximizar beneficios durante el manejo de recién nacidos con EHI bajo hipotermia terapéutica.

Esta pregunta no fue abordada en la versión de la guía publicada en 2013, por lo que se plantea como una pregunta nueva. Su inclusión responde a la

necesidad de revisar la evidencia disponible y orientar la toma de decisiones clínicas sobre el uso de estas herramientas en el manejo específico del recién nacido a término con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) secundaria a (AP).

### 6.3.2 Recomendaciones pregunta 7

Las recomendaciones marcadas con una llave ( ) son las recomendaciones consideradas prioritarias para el proceso de implementación.

**Recomendación 10**

Se sugiere el uso de morfina o fentanilo en dosis ajustadas como opciones de manejo de sedoanalgesia en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) en hipotermia terapéutica, siempre bajo un monitoreo riguroso del estado hemodinámico y electroencefalográfico.

**Certeza de la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯
**Fuerza de la recomendación:** Condicional a favor

**Recomendación 11**

Se sugiere el uso dexmedetomidina como opción o adyuvante, especialmente cuando se busca reducir exposición a opioides, para el manejo de sedoanalgesia en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) en hipotermia terapéutica, siempre bajo un monitoreo riguroso del estado hemodinámico y electroencefalográfico.

**Certeza de la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯
**Fuerza de la recomendación:** Condicional a favor

**Consideraciones adicionales:**

- El uso de dexmedetomidina debe individualizarse y realizarse en protocolos institucionales.
- Su uso está condicionado a que el registro INVIMA incluya la indicación
- El uso y elección de los medicamentos está condicionado al criterio clínico de acuerdo con las condiciones individuales de cada paciente.

**Justificación**

El panel consideró que el manejo del dolor y la sedación en recién nacidos con Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (EHI) tratados con Hipotermia Terapéutica (HT) constituye un reto clínico prioritario. La asfixia perinatal, precursora de la EHI, es una causa principal de morbilidad y mortalidad neonatal, especialmente en países de ingresos bajos y medios (LMICs). A nivel global, la asfixia perinatal causa entre el 20 % y el 25 % de las muertes neonatales, sumando aproximadamente 287 000 muertes anuales (6–8).

La letalidad en casos de EHI varía drásticamente, alcanzando el 76,8 % cuando se considera únicamente la encefalopatía grave. En Colombia, la prevalencia de asfixia perinatal se estima entre 5 y 7 por 1 000 nacidos vivos, y la incidencia de EHI secundaria oscila entre 1,0 y 1,5 por 1 000 nacidos vivos (9), (10).

Además, entre los supervivientes, hasta el 25-30 % desarrollan discapacidades neurológicas permanentes, como parálisis cerebral y retraso cognitivo. La propia HT puede generar estrés, dolor e incomodidad, lo cual

podría disminuir sus beneficios neuro protectores si no se maneja adecuadamente (10), (11).

La pregunta clínica se centró en si se deberían usar intervenciones farmacológicas para la sedación y el confort comparado con no usarlas en recién nacidos con EHI y manejados con HT. La evidencia incluida se basó en una Revisión Sistemática de la Literatura y cuatro estudios observacionales.

En conjunto, la evidencia indica que los opioides (morfina, fentanilo), el midazolam y la dexmedetomidina logran un grado de sedo analgesia adecuado durante la hipotermia terapéutica (12). La dexmedetomidina, comparada con morfina, fentanilo o midazolam, mostró una sedación efectiva (medida por Neonatal Pain, Agitation, and Sedation Scale (N-PASS), MD -0,01 puntos en la escala N-PASS menor (-0,68 menor a 0,66 más alto).

En general, la implementación de estos medicamentos logra el efecto sedo analgésico deseado. Además, la dosis acumulada de sedación/analgesia (morfina/fentanilo) no se asoció negativamente con los resultados de cognición, lenguaje o motricidad medidos con Bayley-III a los 18 meses hasta los 2 años.

La certeza global de la evidencia para los desenlaces críticos evaluados (analgesia, sedación, mortalidad, hemodinamia) es muy baja. Esta baja certeza se debe a los tamaños muestrales pequeños de los estudios observacionales, la inconsistencia identificada entre ellos y la imprecisión de las estimaciones.

Los efectos no deseados fueron juzgados como moderados por el panel. El riesgo principal de los opioides (morfina y fentanilo) es que su uso se asoció con un mayor requerimiento de soporte hemodinámico (uso de vasopresores) en comparación con la sedación no opioide (OR 2,67 (1,15 a 6,20) 22 más por 100 (de 3 más a 43 más) (13).

Por otro lado, el estudio de Nakhleh 2023 (14) sugiere que el exceso de sedación es común, el 56,7 % de los neonatos estuvieron sobre sedados la mayor parte del tiempo. Este exceso puede dificultar la valoración neurológica y prolongar potencialmente la ventilación mecánica o la estancia hospitalaria.

El balance riesgo/beneficio probablemente favorece el uso de farmacología o medicamentos para la sedación. Los beneficios de lograr una sedoanalgesia adecuada para facilitar la HT y el manejo del neonato superan los daños, siempre y cuando se realice un monitoreo riguroso. Existe una posible ventaja para la dexmedetomidina debido a su capacidad para ofrecer sedación adecuada con un perfil potencialmente más favorable en términos de estabilidad hemodinámica en comparación con los opioides (12).

Se identificó importante incertidumbre o variabilidad en los valores y preferencias, ya que no se incluyeron estudios que evaluaran directamente las preferencias de pacientes o familias. Pese a que la información disponible proviene de cuidadores y enfermeras que perciben los medicamentos como un medio para reducir el impacto de la enfermedad, existe preocupación sobre los posibles eventos adversos y el aumento progresivo de dosis.

Los requerimientos de recursos y costos se juzgaron como moderados. La implementación de la intervención requiere personal especializado para la administración y monitorización, así como monitoreo continuo de variables

hemodinámicas. Aunque el uso de sedantes implica un costo adicional, el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG), señaló que, según la evidencia reciente, las estrategias actuales no generarían un incremento significativo en los costos asociados a la sedación. Sin embargo, advirtió que la aparición de los efectos adversos si pudieran aumentar los costos y prolongar la estancia hospitalaria.

No se identificaron estudios específicos de costo-efectividad. La intervención fue valorada como *Probablemente Sí* en términos de aceptabilidad por parte de los actores involucrados.

El GDG aceptó la inclusión de nuevas intervenciones, entre ellas la dexmedetomidina. En cuanto a la factibilidad, todos los medicamentos evaluados (morfina, fentanilo, midazolam, dexmedetomidina) están disponibles en el país y cuentan con registro sanitario vigente para su uso como analgésicos o sedantes.

Respecto al impacto en la equidad, este fue juzgado como probablemente incrementado, dado que el cambio podría mejorar el confort de los RN con EHI sometidos a HT. Sin embargo, el GDG advirtió que la dexmedetomidina aún no se encuentra disponible en todas las instituciones del país, lo cual puede generar desigualdades en el acceso.

En síntesis, el panel consideró que existe un balance favorable entre los beneficios de lograr una sedoanalgesia adecuada durante la HT y los posibles daños, aunque la certeza global de la evidencia es muy baja. Con base en ello, se emite una recomendación condicional a favor del uso de morfina o fentanilo y de dexmedetomidina (como alternativa o adyuvante).

| |
|---|
| Como consideraciones adicionales, el GDG enfatiza la necesidad de que estos medicamentos se administren bajo un monitoreo riguroso del estado hemodinámico y de la actividad electroencefalográfica. Su uso debe individualizarse, aplicarse implementarse mediante protocolos institucionales, y su elección final está condicionada al criterio clínico de acuerdo con las condiciones individuales del neonato.<br><br>Asimismo, la disponibilidad de la dexmedetomidina depende del registro INVIMA para la indicación correspondiente, y es necesario garantizar su disponibilidad en el país con el fin de favorecer la equidad. |

| **Dominio EtD** | **Juicio** |
|---|---|
| Balance riesgo-beneficio | Probablemente favorece la intervención |
| Certeza global de la evidencia | Muy baja |
| Valores y preferencias | Costos moderados |
| Recursos (costos) requeridos | Costos moderados |
| Certeza en la evidencia de los recursos requeridos | De acuerdo con lo anterior, evidencia del contexto colombiano. |
| Costo efectividad | No se identificaron estudios específicos sobre costo efectividad. |
| Equidad | Probablemente sí |
| Aceptabilidad | Probablemente sí |
| Factibilidad | Probablemente sí |

### 6.3.3 Identificación de la evidencia

Se realizó una búsqueda inicial de revisiones sistemáticas de la literatura identificándose 117. Tras tamización por título y resumen, se seleccionaron 113 para evaluación de texto completo, de los cuales finalmente se incluyó una única RSL (12). En la búsqueda adicional de estudios primarios se identificaron tres estudios observacionales (13–15)

La RSL realizada por Cocchi y col 2025 (12), presentó un riesgo de sesgo bajo. Y los estudios observacionales desarrollados por Jumani 2024 (13), Nakhleh 2023, Gundersen 2021 (15), mostraron en general un bajo riesgo de sesgo.

En total, se incluyeron cuatro estudios (1 RSL y 3 estudios observacionales), que se enfocaron intervenciones farmacológicas para la sedación y el confort en recién nacidos a término ≥ 35 semanas, con EHI leve, moderada o severa, manejados con HT. El detalle de las RSL llevadas a cabo con sus resultados se encuentra en el Anexo 10.

### 6.3.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Cocchi y col. (2025) (12) realizaron una revisión sistemática con metaanálisis con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad de la dexmedetomidina en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica (HIE) tratados con hipotermia terapéutica. Se incluyeron 4 estudios observacionales comparativos (cohortes) con un total de 486 neonatos a término o casi a término (≥ 36 semanas) con HIE moderada o severa. Los participantes recibieron dexmedetomidina (0,2–0,8 µg/kg/h) comparada con opioides y otros sedantes

(morfina 0,1 mg/kg en bolo + 0,05 mg/kg cada 6 h; fentanilo 0,7–1,1 µg/kg/h; midazolam 64–103 µg/kg/h), para evaluar desenlaces de sedación efectiva, hemodinamia, mortalidad y duración de ventilación mecánica.

**Desenlace 1: sedación efectiva**

Elliott y col. (2022) (16), encontraron que la dexmedetomidina proporcionó sedación efectiva con menor exposición acumulada a opioides y sin diferencias en hipotensión ni mortalidad. Por su parte, Cosnahan y col (2021) (17), describieron una menor necesidad de medicamentos anticrisis y menor incidencia de crisis electrográficas en el grupo tratado con dexmedetomidina frente a opioides. Finalmente, Surkov y col (2019) (18), informaron que la dexmedetomidina se relacionó con bradicardia leve y transitoria, pero con estabilidad hemodinámica global, perfil de seguridad comparable al de los opioides y tendencia a menor tiempo de hospitalización. También se encontraron 3 estudios observacionales, con diseño retrospectivo y prospectivo, que incluyeron poblaciones de recién nacidos a término o casi a término (≥ 35 semanas) con EHI moderada o severa tratados con HT.

En contraste, los estudios de Jumani y col. 2024 (13); Nakhleh y col 2023 (14); y Gundersen y col.2021 (15) se centraron en el uso de opioides y benzodiacepinas. Estos documentaron alta frecuencia de administración de estos medicamentos, asociada con complicaciones respiratorias y hemodinámicas, sedación excesiva y una mayor duración de la hospitalización, aunque sin asociación consistente con desenlaces neurológicos a mediano plazo.

De forma complementaria, los estudios disponibles indican que dexmedetomidina se ha empleado como alternativa a los sedantes tradicionales,

mostrando un perfil de eficacia y seguridad comparable o potencialmente superior en neonatos con HIE tratados con HT (12).

*Dexmedetomidina en comparación con opioides más otros sedantes*

El estudio realizado por Cocchi y col. 2025 (12), identificó:

**Desenlace 1: sedación efectiva (escala N-PASS)**

Para este desenlace, medido mediante Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale (N-PASS), el metaanálisis mostró que la dexmedetomidina logró niveles de sedación similares a los sedantes convencionales (DM: –0,01; IC 95 %: –0,6 a 0,6). Esto significa que la dexmedetomidina no fue inferior a opioides y benzodiacepinas para lograr sedación adecuada durante la hipotermia terapéutica. Esta diferencia no es clínicamente relevante.

La certeza de la evidencia es muy baja, debido a la imprecisión (intervalos de confianza amplios que no descartan diferencias clínicamente relevantes) y al tamaño muestral reducido para un desenlace subjetivo como la sedación medida por N-PASS.

**Desenlace 2: hipotensión**

Para este desenlace, el metaanálisis identificó que la incidencia de hipotensión fue prácticamente igual entre dexmedetomidina y opioides (OR: 0,95; IC 95 %: 0,5 a 1,6; p = 0,85). Esto indica que la intervención no aumenta ni reduce significativamente el riesgo hemodinámico. La diferencia no es clínicamente relevante ni estadísticamente significativa. El nivel de certeza fue muy bajo, por imprecisión severa y tamaño muestral insuficiente para eventos poco frecuentes.

La certeza de la evidencia es muy baja, debido a la imprecisión (intervalos de confianza amplios que no descartan diferencias clínicamente relevantes) y al tamaño muestral reducido.

**Desenlace 3: mortalidad**

Para este desenlace, el metaanálisis identificó que la mortalidad fue similar entre los grupos comparados. En la cohorte que recibió dexmedetomidina se registraron 10 muertes de 152 neonatos (6,57 %), mientras que en el grupo sin dexmedetomidina ocurrieron 16 muertes de 334 neonatos (4,79 %). El análisis estadístico mostró un OR de 1,43 con un IC 95 %: 0,61 a 3,33 y un valor p de 0,41, lo que indica ausencia de diferencias significativas entre ambos grupos. En conjunto, estos resultados sugieren que el uso de dexmedetomidina no modificó el riesgo de mortalidad durante la hipotermia terapéutica.

La certeza de la evidencia es muy baja, debido a imprecisión (intervalo de confianza muy amplio con escaso poder estadístico). Los datos se analizaron de forma combinada, por lo que no fue posible evaluar la heterogeneidad estadística.

*Uso de opioides (morfina o fentanilo, en infusión continua o en bolos) comparado con no uso de opioides o dosis acumulativas ≤ 0,1 mg/kg en equivalentes de morfina (MME).*

En el estudio de Jumani y col. 2024 (13), identificó:

**Desenlace 1: Hemodinamia (uso de vasopresores)**

Los neonatos expuestos a opioides (n = 82) presentaron una mayor necesidad de vasopresores que los no expuestos (n = 38) (48,8 % (40/82) en comparación con 26,3 % (10/38); diferencia absoluta 22,5 %; p = 0,02). La duración del soporte vasopresor también fue mayor en los expuestos (mediana 4 días, IQR 2–5; n = 40) en comparación con los no expuestos (mediana 3 días, IQR 1–3; n = 10), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística (p = 0,08).

En los modelos ajustados por centro y por crisis confirmadas en EEG, la exposición a opioides mostró una asociación no significativa con mayor uso de vasopresores (OR: 1,3; IC 95 %: 0,4 a 3,6; p = 0,61). Además, se identificaron diferencias entre centros: el uso rutinario de morfina se asoció con una mayor probabilidad de requerir vasopresores (OR: 6,5; IC 95 %: 2,2 a 19,2), mientras que el uso de fentanilo se asoció con una probabilidad menor en comparación con morfina (OR: 0,2; IC 95 %: 0,09 a 0,8).

La certeza de la evidencia se calificó como muy baja, debido al riesgo de sesgo (estudio observacional retrospectivo, asignación no aleatoria, ausencia de enmascaramiento y riesgo de confusión residual) y la imprecisión, dado que los intervalos de confianza amplios incluyeron tanto aumento como reducción del riesgo, con tamaño muestral limitado y variabilidad entre centros.

*Infusión continua de midazolam, Infusión continua de fentanilo comparado con grupo con manejo estándar de sedación/analgesia en neonatos con EHI moderada o severa*

El estudio de Nakhleh y col. 2023 (14), identificó:

*Efectividad*

**Desenlace 1: sedación/Analgesia**

Durante la hipotermia terapéutica en 110 neonatos, se encontró que el exceso de SA fue frecuente. Un 56, 4 % de los lactantes estuvo sobre sedado la mayor parte del tiempo, mientras que el 37,3 % tuvo una SA adecuada, el 3,6 % mostró falta de SA y el 2,6 % presentó SA variable.

**Desenlace 2: exceso de SA**

Se asoció con mayor duración de la ventilación mecánica (RM: 1,46; IC 95 %: 1,13 a 1,89) y con más exámenes neurológicos anormales al alta (OR: 2,61; IC 95 %: 1,10 a 6,18). Los autores señalaron que lograr una SA adecuada durante la hipotermia es difícil y que la sobresedación podría sesgar el examen neurológico temprano y prolongar la hospitalización.

**Desenlace 3: trastornos del neurodesarrollo (proxy examen neurológico anormal al alta/IRM)**

Los cuatro grupos de adecuación de SA definidos por COMFORT-B mostraron diferencias significativas en la incidencia de examen neurológico anormal al alta ($p = 0,02$). La proporción de resultados anormales fue mayor en el grupo con

exceso de SA (38/62; 61,3 %), seguido del grupo con falta de SA (2/4; 50 %), el grupo de SA adecuada (14/41; 34,1 %) y el grupo de SA variable (1/3; 33,3 %).

En el análisis multivariado, comparado con la SA adecuada, el exceso de SA mantuvo una asociación significativa con un examen neurológico anormal (OR: 2.61; IC 95 %: 1,10 a 6,18; p = 0,02), mientras que la falta de SA y la SA variable no mostraron asociaciones significativas. El uso adicional de antiepilépticos también se relacionó con mayor probabilidad de examen anormal (OR: 3,52; IC 95 %: 1,55 a 7,98).

Además, un examen neurológico más patológico se asoció con ventilación mecánica más prolongada (La Razón Media (MR): 1,49; IC 95 %: 1,17 a 1,90) y alta hospitalaria más tardía (MR: 1,35; IC 95 %: 1,11 a 1,64). La IRM realizada entre los días 5 y 9 no mostró diferencias entre los grupos de adecuación de SA. Los autores interpretaron que el exceso de sedación podría haber sesgado la evaluación neurológica temprana, contribuyendo a exámenes clínicos juzgados como anormales.

**Desenlace 4: eventos adversos moderados**

Síndrome de abstinencia: 11 lactantes (10 %) desarrollaron síndrome de abstinencia, definido por ≥ 2 puntuaciones de Finnegan > 8 que motivaron tratamiento con morfina. La duración del tratamiento tuvo una mediana de 2 días (RI: 0-20). Ni la presencia del síndrome ni su duración diferenciaron a los grupos de adecuación de sedación/analgesia (todos p > 0,05). El estudio se desarrolló en un contexto de uso rutinario de opioides y benzodiacepinas, fármacos asociados a tolerancia y mayor riesgo de abstinencia, especialmente en el caso del fentanilo.

**Desenlace 5: enmascaramiento de complicaciones**

Durante la hipotermia terapéutica ocurre cuando la sedación/analgesia interfiere con la valoración clínica del neonato. El exceso de SA puede sesgar el examen neurológico, llevando a resultados juzgados erróneamente como anormales y dificultando el pronóstico. Asimismo, los sedantes pueden ocultar o confundir la detección de convulsiones, especialmente cuando su uso interfiere con la interpretación clínica o con la indicación de medicamentos antiepilépticos. Este enmascaramiento limita la precisión diagnóstica en dos áreas clave: la evaluación neurológica temprana y la identificación de actividad convulsiva.

La certeza de la evidencia es muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión, ya que se trata de un estudio observacional retrospectivo con asignación no aleatoria y sin enmascaramiento; la clasificación de la sedación/analgesia se realizó mediante mediciones clínicas no cegadas, susceptibles a sesgo de medición. El denominador exacto de "eventos de aumento" no está claramente especificado, lo que sugiere posible subregistro y variabilidad interobservador.

*Infusión continua de morfina comparada con dosis acumulativa de sedoanalgesia (morfina o fentanilo)*

El estudio de Gundersen y col. 2021 (15), identificó:

**Desenlace 1: trastornos del neurodesarrollo (asociación entre dosis acumulada de sedación y analgesia y puntuaciones Bayley-III (cognición, lenguaje, motricidad)**

En una cohorte de 282 neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica tratados con hipotermia, de los cuales 229 fueron evaluados con Bayley-III a los 18–24 meses, la dosis acumulada de sedación/analgesia no se asoció con los puntajes de cognición, lenguaje o motricidad, ni en el análisis global ni al estratificar por severidad del daño cerebral (todas las p > 0,20). En la cohorte evaluada (n = 101), los puntajes medios fueron: cognición 100,3 (DE: 15,6), lenguaje 98,8 (DE: 16,3) y motricidad 97,6 (DE: 15,1).

Estos resultados coinciden con el hallazgo principal del estudio: no hubo asociación dosis-respuesta entre la dosis acumulada de opioides y los desenlaces del neurodesarrollo medidos con Bayley-III.

### 6.3.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

La evidencia que sustenta los dominios EtD fue recopilada a partir de múltiples fuentes complementarias. En primer lugar, se utilizó la revisión sistemática realizada para dar respuesta a la pregunta específica de investigación (Anexo 10). Adicionalmente, se llevó a cabo una revisión complementaria de factores contextuales relevantes para la toma de decisiones (Anexo 19). Esta información se integró con la evidencia aportada por los expertos clínicos, así como con datos procedentes de bases de datos nacionales, en particular las bases del INVIMA (Anexo 20), con el fin de asegurar una valoración integral, contextualizada y pertinente de los dominios EtD.

#### 6.3.5.1 Efectos deseables

Los efectos deseables considerados críticos incluyen lograr una analgesia y sedación adecuadas, dado que el manejo del dolor y el confort en recién nacidos con EHI sometidos a HT constituye un desafío clínico. La HT puede generar

estrés, dolor e incomodidad, por lo que la sedo analgesia es fundamental para mitigar estos factores, los cuales, de no controlarse, podrían disminuir los beneficios neuro protectores del tratamiento. Aunque Ambas estrategias farmacológicas permiten alcanzar niveles adecuados de sedación, la dexmedetomidina muestra una respuesta más consistente, mientras que el esquema combinado de midazolam y fentanilo requiere una mayor titulación para mantener el nivel de sedación deseado.

#### 6.3.5.2 Efectos no deseables

Los efectos no deseados anticipados se juzgaron de importancia moderada, aunque algunos desenlaces se clasificaron como críticos debido a su relevancia clínica. En el caso de los opioides (morfina y fentanilo), se observó un mayor requerimiento de vasopresores: 40/82 (48,8 %) frente a 10/38 (26,3 %), con un OR: 2,67 (IC 95 %: 1,15 a 6,20), equivalente a 22 neonatos más por cada 100 tratados (rango: 3 a 43 más). Este hallazgo refleja el riesgo hemodinámico, asociado a los opioides, especialmente durante la HT.

En el esquema midazolam + fentanilo, el principal efecto no deseado identificado fue el enmascaramiento de complicaciones, dado que el exceso de sedación puede ocultar signos neurológicos relevantes y prolongar tanto la ventilación mecánica como la estancia hospitalaria. En síntesis, aunque ambas estrategias permiten alcanzar sedación efectiva, los opioides se asocian con mayor inestabilidad hemodinámica, mientras que la combinación con benzodiacepinas conlleva un mayor riesgo de sobre sedación y enmascaramiento clínico, lo que obliga a valorar cuidadosamente estos riesgos frente al beneficio analgésico esperado.

#### 6.3.5.3 Balance riesgo-beneficio

El balance riesgo/beneficio probablemente favorece el uso de farmacoterapia para la sedación, con una posible ventaja para la dexmedetomidina debido a su capacidad para ofrecer una sedación adecuada, reducir la exposición a opioides y mantener una mayor estabilidad hemodinámica.

#### 6.3.5.4 Certeza global de la evidencia

La certeza de la evidencia es muy baja, principalmente debido a los tamaños muestrales pequeños que disminuyen la precisión de las estimaciones, facilita el desequilibrio entre los grupos comparados y limitan la capacidad para detectar o descartar efectos verdaderos.

Así mismo, se identificó inconsistencia entre los estudios, posiblemente explicada por diferencias metodológicas o variaciones en las poblacionales incluidas. En varios desenlaces, los intervalos de confianza abarcan tanto una posible reducción como un aumento del riesgo, y en otros casos no se realizó análisis combinado, limitando la evaluación de heterogeneidad y precisión del efecto estimado.

#### 6.3.5.5 Valores y preferencias

No se incluyeron estudios que evalúen cómo los pacientes o sus familias valoran los desenlaces principales.

La información disponible proviene principalmente de cuidadoras y enfermeras quienes perciben los medicamentos como una herramienta necesaria para

reducir el impacto de la enfermedad. Sin embargo, algunas expresan preocupaciones relacionadas con el potencial daño, la posibilidad de generar dependencia, el aumento progresivo de dosis y la aparición de eventos adversos, así como la influencia de información no confiable difundida en redes sociales.

#### 6.3.5.6 Recursos (costos) requeridos

La implementación de estrategias farmacológicas para la sedación y el confort en neonatos sometidos a HT implica costos adicionales tanto clínicos como financieros en comparación con el manejo habitual. Estos costos derivan principalmente el valor de los fármacos, el uso de insumos, la ocupación de camas en unidades neonatales y los recursos humanos requeridos para la monitorización continua.

De acuerdo con el Termómetro de Medicamentos del Ministerio de Salud y Protección Social (2023), los rangos de precios disponibles —no finales al consumidor— son los siguientes:

- Dexmedetomidina: $ 1 890 – $ 10 211
- Midazolam: $ 36,28 – $ 22 484
- Fentanilo: $ 1 512 – $ 3 572

Los expertos clínicos reportaron los precios usuales de medicamentos en UCIN fueron:

- Midazolam 15 mg/3 mL (SICMAFARMA): $ 2 800
- Fentanilo 0,05 mg/mL (BIOSANO), frasco 10 mL: $ 4 405
- Dexmetomidina 400 mcg/100 mL (BAXTER): $ 115 508

En cuanto al uso de servicios, la sedación farmacológica requiere la ocupación continua de unidades neonatales para vigilancia estrecha, además del consumo de medicamentos e insumos y del soporte permanente de personal especializado para la administración y monitorización. Esto incluye vigilancia continua de signos vitales, soporte hemodinámico, equipos de monitoreo y laboratorios adicionales.

El GDG señaló que, aunque la sedación implica costos adicionales especialmente con fármacos como la dexmetomidina, cuyo acceso no está disponible en todas las UCIN, la implementación de estrategias basadas en evidencia reciente no generaría un aumento significativo en los costos globales de sedación. Sin embargo, advirtió que la aparición de efectos adversos (p. ej., inestabilidad hemodinámica, ventilación prolongada, sobre sedación) puede incrementar los costos derivados del manejo clínico y prolongar la estancia hospitalaria, lo que representa el componente económico más relevante para el sistema de salud.

#### 6.3.5.7 Certeza en la evidencia de los recursos requeridos

De acuerdo con lo anterior, evidencia del contexto colombiano.

#### 6.3.5.8 Costo efectividad

No se identificaron estudios específicos sobre costo efectividad. Los estudios relacionados a continuación, se informan como evidencia indirecta:

El estudio de Enweronu y col. (2018)(19), evaluó los costos económicos para las familias de neonatos con asfixia perinatal en Ghana, encontrando que el gasto

médico representó el 66,1 % de los pagos realizados por los padres, con una media de 132 dólares americanos, lo que equivalió a un 9,1 % del ingreso anual familiar. Este gasto significativo refleja las barreras económicas que enfrentan las familias, lo que podría afectar la capacidad para acceder a tratamientos y cuidados adecuados.

Ji y col. (2025) (8), y Soni y col. (2025)(20), reportaron una importante carga mundial y regional por EHI, y aunque se observó una disminución en mortalidad y años de vida con discapacidad ajustada, la prevalencia de la condición aumentó, señal de que se requiere escalamiento de intervenciones y evaluación de su costo efectividad para maximizar beneficios.

#### 6.3.5.9 Equidad

El GDG sugiere que este cambio podría favorecer el confort de niños con EHI sometidos a HT.

**Consideraciones del panel:**

- La dexmedetomidina no se encuentra disponible en todas las instituciones del país
- Factibilidad de uso de medicamentos

**Consideraciones para la implementación:**

Se debe garantizar la disponibilidad en el país (dexmedetomidina; indicación sanitaria).

### 6.3.5.10 Aceptabilidad

El GDG señaló que existe apertura a la adopción de nuevas intervenciones, como la dexmedetomidina, en el contexto de la sedación neonatal.

### 6.3.5.11 Factibilidad

El GDG refirió que existe disposición de adoptar nuevas intervenciones como la dexmedetomidina, en el manejo de la sedación neonatal. Todos los medicamentos evaluados se encuentran disponibles en el país y cuentan con registro sanitario como analgésicos o sedantes, excepto la clonidina la cual tiene indicación como antihipertensivo.

Se incluye a continuación la tabla con los medicamentos evaluados en esta pregunta y sus respectivas indicaciones sanitarias:

| Medicamento | Indicación Invima | Indicación para asfixia perinatal | Grupo de edad de uso |
|---|---|---|---|
| Cualquier opioide **Morfina** | Analgésico, narcótico | No se menciona | No se especifica grupo de edad |
| Cualquier opioide **Fentanyl** | Está indicado para el dolor agudo moderado a severo y dolor crónico moderado a severo de origen oncológico. | No se menciona | No se especifica grupo de edad |
| Agonistas alfa-2 **Clonidina** | Antihipertensivo. | No se menciona | No se especifica grupo de edad |
| Agonistas alfa-2 **Dexmedetomidina** | Está indicado para la sedación de pacientes con y sin ventilación mecánica en unidades | No se menciona | No se especifica grupo de edad |

| Medicamento | Indicación Invima | Indicación para asfixia perinatal | Grupo de edad de uso |
|---|---|---|---|
| | de cuidados intensivos, quirófanos y para procedimientos diagnósticos. | | |
| Antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) **ketamina** | Inductor de la anestesia y anestésico para procedimientos de diagnósticos o quirúrgicos de corta duración. | No se menciona | No se especifica grupo de edad |
| Otros analgésicos (p. ej., paracetamol) - N02B: Otros analgésicos y antipiréticos **Paracetamol** | Analgésico moderadamente narcótico. En trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias musculoesqueléticas, mialgias y neuralgias, ejerce acción antipirética. Antiespasmódico, relajante muscular. Medicación sintomática del resfriado común. Artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilosante, espondilitis cervical, síndrome del disco cervical, ciática, condiciones reumáticas no articulares, inflamaciones y traumas postoperatorios, dolor e inflamación de origen ginecológico, dolor e inflamación de origen odontológico y dolor y fiebre asociada a inflamación. | No se menciona | No se especifica grupo de edad |
| Sedantes benzodiazepinas **Midazolam** | Sedación consciente antes y durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos, con o sin anestesia local.<br>Anestesia.<br>Premedicación antes de la indicción de la anestesia.<br>Sedación en las unidades de cuidados intensivos (UCI). | No se menciona | Sedación en las unidades de cuidados intensivos (UCI) en niños. |

Fuente: elaboración GDG

No se identificaron estudios que evaluaran directamente el impacto de la sedación farmacológica sobre la equidad. La evidencia disponible, proveniente de estudios en otros contextos, muestra que las inequidades en salud neonatal están fuertemente determinadas por factores socioeconómicos, educativos, geográficos y estructurales, que afectan el acceso oportuno a servicios especializados, la disponibilidad de personal calificado y la capacidad de pago de las familias. Estas desigualdades podrían influir en la oportunidad y continuidad de la sedación y su monitorización en unidades de cuidado intensivo neonatal.

### 6.3.6 Referencias

1. Vives, Elena; Sánchez, Honorio. Protocolo de sedación y analgesia neonatal. Marzo 2021 [Internet]. 2021; Disponible en: https://serviciopediatria.com/wp-content/uploads/2021/05/Protocolo-SEDACI%C3%93N-Y-ANALGESIA-NEONATAL.-SP-HGUA-2021-1.pdf
2. Espinosa Fernández MG, González-Pacheco N, Sánchez-Redondo MD, Cernada M, Martín A, Pérez-Muñuzuri A, et al. Sedoanalgesia en UCIP Francisco Fernández Carrión Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca. España. An Pediatría [Internet]. agosto de 2021 [citado 24 de agosto de 2025];95(2):126.e1-126.e11. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403320304495
3. García-Alix A, Biarge MM, Arnaez J, Valverde E, Quero J. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. Asoc Esp Pediatría AEP Madr [Internet]. 2008 [citado 17 de julio de 2025];2:243-252. Disponible en: www.aeped.es/protocolos/
4. Fasce J, Novoa JM, Toso P, García-Alix A. Estado actual de la Hipotermia Terapéutica en la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica. Andes Pediatr [Internet]. 28 de diciembre de 2021 [citado 24 de agosto de 2025];92(6):831. Disponible en: https://www.revistachilenadepediatria.cl/index.php/rchped/article/view/4024
5. Bäcke P, Bruschettini M, Sibrecht G, Thernström Blomqvist Y, Olsson E. Pharmacological interventions for pain and sedation management in newborn infants undergoing therapeutic hypothermia. Cochrane Neonatal Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 10 de noviembre de 2022 [citado 24 de agosto de 2025];2022(11). Disponible en: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD015023.pub2

6. Kukka AJ,. Correction: Incidence and outcomes of intrapartum-related neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. BMJ Glob Health [Internet]. febrero de 2023 [citado 18 de noviembre de 2025];8(2):e010294corr1. Disponible en: https://gh.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjgh-2022-010294corr1
7. Chakkarapani E, De Vries LS, Ferriero DM, Gunn AJ. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy: the state of the art. Pediatr Res [Internet]. 24 de marzo de 2025 [citado 18 de noviembre de 2025]; Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41390-025-03986-2
8. Ji X, Xiong Z, Peng T, Hu L, Cheng G, Qian L, et al. Global, regional, and national burden of neonatal encephalopathy due to birth asphyxia and trauma, 1990–2019. Chin Med J (Engl) [Internet]. 10 de julio de 2025 [citado 7 de septiembre de 2025]; Disponible en: https://journals.lww.com/10.1097/CM9.0000000000003642
9. Bernárdez-Zapata I, Iglesias-Leboreiro J, Plascencia-Pimentel K, Hidalgo-Vázquez MM, Rendón-Macías ME, De La Cruz-Real AA, et al. Hipotermia terapéutica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Rev Mex Pediatría [Internet]. 2020 [citado 18 de noviembre de 2025];87(5):176-82. Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=97171
10. Ahearne CE. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. World J Clin Pediatr [Internet]. 2016 [citado 18 de noviembre de 2025];5(1):67. Disponible en: http://www.wjgnet.com/2219-2808/full/v5/i1/67.htm
11. Úsuga MJ, Jaramillo GA, Palacio V, Correa SA, Suárez-Escudero JC. Inserción "velamentosa", encefalopatía hipóxico-isquémica y rehabilitación neurológica: reporte de caso. Biomédica [Internet]. 19 de

marzo de 2021 [citado 18 de noviembre de 2025];41(1):8-16. Disponible en: https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/5436
12. Cocchi E, Shabani J, Aceti A, Ancora G, Corvaglia L, Marchetti F. Dexmedetomidine as a Promising Neuroprotective Sedoanalgesic in Neonatal Therapeutic Hypothermia: A Systematic Review and Meta-Analysis.
13. Jumani T, Mishra P, Robinson T, Shenberger JS, Davis JM, Sweigart B, et al. Short-term effects of opioids during therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. Front Pediatr [Internet]. 13 de noviembre de 2024 [citado 13 de agosto de 2025]; 12:1405731. Disponible en: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2024.1405731/full
14. Nakhleh-Philippe P, Zores C, Stern-Delfils A, Escande B, Astruc D, Severac F, et al. Adequacy of sedation analgesia to support the comfort of neonates undergoing therapeutic hypothermia and its impact on short-term neonatal outcomes. Front Pediatr [Internet]. 9 de marzo de 2023 [citado 13 de agosto de 2025]; 11:1057724. Disponible en: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2023.1057724/full
15. Gundersen JK, Chakkarapani E, Jary S, Menassa DA, Scull-Brown E, Frymoyer A, et al. Morphine and fentanyl exposure during therapeutic hypothermia does not impair neurodevelopment. EClinicalMedicine [Internet]. junio de 2021 [citado 13 de agosto de 2025];36:100892. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589537021001723
16. Elliott M, Burnsed J, Heinan K, Letzkus L, Andris R, Fairchild K, et al. Effect of dexmedetomidine on heart rate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia. J Neonatal-Perinat Med [Internet]. 27 de enero de 2022 [citado 26 de noviembre de 2025];15(1):47-54. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/10.3233/NPM-210737

17. Cosnahan AS, Angert RM, Jano E, Wachtel EV. Dexmedetomidine versus intermittent morphine for sedation of neonates with encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia. J Perinatol [Internet]. septiembre de 2021 [citado 26 de noviembre de 2025];41(9):2284-91. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41372-021-00998-8
18. Surkov D. Using of dexmedetomidine in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. Medicni Perspekt Med Perspect [Internet]. 18 de junio de 2019 [citado 26 de noviembre de 2025];24(2):24-33. Disponible en: http://journals.uran.ua/index.php/2307-0404/article/view/170123
19. Enweronu-Laryea CC, Andoh HD, Frimpong-Barfi A, Asenso-Boadi FM. Parental costs for in-patient neonatal services for perinatal asphyxia and low birth weight in Ghana. Sacks E, editor. PLOS ONE [Internet]. 12 de octubre de 2018 [citado 7 de septiembre de 2025];13(10):e0204410. Disponible en: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0204410
20. Soni M, Khatib MN, Balaraman AK, Roopashree R, Kaur M, Srivastava M, et al. Mortality Projections, Regional Disparities in the Burden of Neonatal Disorders, and the Status of Achieving SDG Targets by 2030 in South Asia: Insights from the Global Burden of Disease Study 2021. J Epidemiol Glob Health [Internet]. 13 de marzo de 2025 [citado 7 de septiembre de 2025];15(1):43. Disponible en: https://link.springer.com/10.1007/s44197-025-00359-0

## 6.4 Pregunta clínica 8

¿Se debe implementar neuromonitorización cerebral continua (como aEEG, EEG convencional), en comparación con la evaluación clínica convencional, en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica, para mejorar la detección temprana de convulsiones, orientar decisiones terapéuticas e impactar positivamente en el neurodesarrollo a largo plazo?

### 6.4.1 Antecedentes

Anualmente, se estiman alrededor de 1,2 millones de casos de EHI a nivel global, con el 96 % en países de ingresos bajos y medios (LMICs) (1). El GBD 2021 reporta contribuciones a 287 000 muertes neonatales y una carga en años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) que refleja una tendencia a la baja pero persistente en LMICs (2).

En Colombia, la letalidad por EHI oscila entre 8,5 % y 42 %, contribuyendo significativamente a la mortalidad neonatal (3). La encefalopatía hipóxico-isquémica ocurre de 3 a 5 de 1 000 nacidos vivos y, aproximadamente, en el 25 % de ellos se presenta encefalopatía moderada a grave.

La mortalidad reportada es del 10-40 % de los neonatos afectados y, en promedio, uno de cada tres evidencia cierto grado de retraso en el desarrollo neurológico a largo plazo (4) Se estiman cientos de muertes anuales, destacando la necesidad de intervenciones como la hipotermia terapéutica (5).

Entre los supervivientes de asfixia perinatal moderada a severa, hasta el 25-30 % desarrolla discapacidades neurológicas permanentes, incluyendo parálisis cerebral, convulsiones y retraso cognitivo. La prevalencia general de

discapacidad auditiva en lactantes sometidos a hipotermia terapéutica se ha reportado en un 5 % y del 3 % en lactantes con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) no sometidos a hipotermia terapéutica (6).

En casos graves de EHI, la mortalidad alcanza el 25-50 %, y el 50-75 % de los supervivientes presenta secuelas neurológicas (7).En Colombia, las secuelas incluyen daño cerebral permanente, con alteraciones neurológicas en hasta el 20-100 % de casos según gravedad (3).

En las primeras horas y días después del suceso hipóxico-isquémico, el neonato puede experimentar convulsiones, en su mayoría subclínicas, de detección limitada a través de la valoración clínica estándar. La puesta en marcha de métodos de neuromonitorización cerebral, tales como el electroencefalograma convencional con video y la electroencefalografía de amplitud integrada (aEEG), posibilita la identificación precoz y exacta de estas convulsiones, lo que favorece la toma de decisiones terapéuticas (8).

La Electroencefalografía integrada por amplitud (aEEG), es una prueba empleada a nivel de cuna que facilita la supervisión constante y simplificada de la actividad cerebral en la unidad neonatal. La literatura disponible ha descrito que la aEEG es beneficioso en neonatos con EHI para anticipar el pronóstico neurológico e identificar convulsiones, aunque es más costoso, requiere equipos especializados y es menos accesible fuera de unidades de cuidados intensivos neonatales; mientras que el EEG convencional, está más disponible en centros de diagnóstico y hospitales, tiene un menor costo, se emplea en todas las edades y tanto el equipo como el personal capacitado son más comunes (9).

El EEG convencional con video se considera un examen clave para la identificación de convulsiones en neonatos. Incluyen los beneficios en

comparación con la evaluación clínica y los registros simplificados (10): mayor sensibilidad para identificar crisis electrográficas, multifocales o de breve duración, que frecuentemente pasan desapercibidas en la clínica. Identificación de crisis subclínicas: una parte significativa de las convulsiones neonatales no muestra señales motoras evidentes, por lo que pueden eludirse a través del análisis clínico. Así mismo, posibilita el reconocimiento de estas crisis encubiertas, lo cual contribuye a un diagnóstico más integral y propicia una intervención en el momento adecuado. Valor pronóstico: el seguimiento constante por un mínimo de 24-48 horas en pacientes con EHI bajo hipotermia permite determinar la gravedad, la reacción al tratamiento y el pronóstico neurológico a largo plazo. Investigaciones han descubierto que en neonatos que reciben monitorización constante, hasta dos tercios de las convulsiones no muestran un vínculo clínico evidente y se ocultarían si solo se examinaba la sintomatología perceptible (8).

Aunque la mayoría de las investigaciones están de acuerdo en que la identificación y tratamiento adecuado de convulsiones disminuye la carga convulsiva y la lesión cerebral secundaria, el efecto directo en la mejora del pronóstico neurocognitivo a largo plazo, se basa en varios factores, entre ellos la gravedad inicial de la lesión y la reacción a la hipotermia tratamiento. En centros especializados, la tendencia es incorporar la neuromonitorización continua como un componente del estándar de cuidado integral para mejorar el rendimiento funcional y cognitivo (11).

Esta pregunta no fue abordada en la versión de la guía publicada en 2013, su inclusión responde al surgimiento de nueva evidencia y el uso de este tipo de intervenciones en la práctica actual para orientar la toma de decisiones clínicas. Sin embargo, no se tiene claridad sobre el uso de estas herramientas en el manejo específico del recién nacido a término con encefalopatía hipóxico-

isquémica (EHI) secundaria a asfixia perinatal (AP) y su impacto para mejorar la detección temprana de convulsiones, orientar decisiones terapéuticas e impactar positivamente en el neurodesarrollo a largo plazo, por lo que se requiere estandarizar el uso de la EEG.

### 6.4.2 Recomendaciones Pregunta 8

**Recomendación 12**
Se sugiere el uso de neuromonitorización continua en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a severa, como estrategia para definir inicio de medicamentos anticrisis, decisiones terapéuticas sobre la hipotermia terapéutica y pronóstico neurológico.

**Certeza de la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯
**Fuerza de la recomendación:** Condicional a favor

**Consideraciones adicionales:**

- La aEEG/EEG debe iniciarse dentro de las primeras 6 horas de vida para estimar pronóstico y orientar manejo inicial.
- Los hallazgos más relevantes deben tenerse en cuenta de acuerdo con los resultados entre 24 y 72 horas para pronóstico.
- La neuromonitorización se debe iniciar antes de la HT, mantener durante la hipotermia y en la fase de recalentamiento (hasta 48 h).
- Se debe garantizar una ruta de evaluación y remisión oportuna para aquellos en quienes no se pueda realizar neuromonitorización continua.

**Justificación**

El panel consideró necesaria esta recomendación debido al riesgo sustancial de secuelas neurológicas permanentes en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI). Entre los supervivientes con asfixia perinatal, hasta un 25 % presenta discapacidad neurológica persistente, y el desenlace combinado de muerte o discapacidad en EHI moderada o severa se mantiene alrededor del 40–50 %. Incluso en ausencia de parálisis cerebral, muchos niños evidencian puntajes inferiores en cognición, lenguaje y desempeño escolar en etapas posteriores.

La evidencia disponible se basó principalmente en los análisis derivados de Liu y col. (2020) (12) y Ouwehand y col. (2020) (13), que evaluaron el desempeño pronóstico de la aEEG y el EEG en distintos intervalos (primeras horas hasta las 72 h), con seguimiento neurológico hasta los 36 meses.

Se evaluaron las consecuencias clínicas de los falsos positivos y falsos negativos. El panel identificó el escenario de falsos negativos como el más crítico, dado que la actividad eléctrica anormal no detectada puede conducir a subestimación del riesgo neurológico, retraso en la identificación de crisis, oportunidades perdidas de intervención, alta prematura de programas de seguimiento y consejería inadecuada. Por ello, se estableció un umbral de significancia clínica de ≤ 10 % de falsos negativos para considerar que una prueba ofrece información confiable. Asumiendo una probabilidad pretest de 30 % de secuelas neurológicas en cualquier recién nacido con EHI, se estimó la probabilidad postest para cada tecnología, identificando cuáles cumplían el umbral fijado.

Los registros tardíos con aEEG (24, 48 y 72 horas) mostraron incrementos substanciales en la probabilidad postest tras un resultado positivo (61,1 %, 76,5 % y 84,9 %, respectivamente), reflejando mayor capacidad confirmatoria. En contraste, las probabilidades postest tras pruebas negativas se mantuvieron relativamente bajas en todos los tiempos (5,2 %, 10 % y 13,2 %), lo que permite reducir la incertidumbre sobre la presencia de secuelas neurológicas cuando el trazado es normal.

Para el desenlace de detección de crisis epilépticas, se revisó la evidencia de por Todeschi y col. (2023) (14) y Frenkel y col. (2011) (15), que compararon aEEG y EEG. La aEEG mostró una sensibilidad del 76 % y especificidad del 96 %, con una proporción de falsos negativos cercana a 2 por cada 100 evaluaciones, por debajo del umbral clínico fijado. La probabilidad postest positiva alcanzó el 90,7 %, mientras que la negativa fue del 11,4 %, indicando buena capacidad para confirmar crisis, especialmente las subclínicas, de particular relevancia en esta población.

En conjunto, la neuromonitorización continua (aEEG y EEG con video) ofrece beneficios clínicos altamente deseables en recién nacidos con EHI tratados con hipotermia terapéutica, permitiendo la detección de crisis, un pronóstico más preciso después de las 24 horas y una mejor orientación de las decisiones terapéuticas. No se identificaron riesgos mayores más allá de los relacionados con falsos negativos, los cuales se mantuvieron por debajo del umbral definido. Así, el balance entre beneficios y daños favorece su utilización, aunque con certeza muy baja en la evidencia.

Aunque la implementación exige recursos significativos (equipos especializados y personal entrenado), la identificación temprana de riesgo neurológico favorece intervenciones oportunas de rehabilitación y

seguimiento, con potencial reducción de costos futuros asociados a discapacidad. Sin embargo, la disponibilidad de hipotermia terapéutica y neuromonitorización en el país es limitada; solo cerca de 15 unidades cuentan con estas capacidades, principalmente en centros de alta complejidad, lo que genera inequidades sustanciales. Las regiones remotas presentan barreras de acceso que condicionan la oportunidad diagnóstica y terapéutica.

En este contexto, el panel analizó el uso de fenobarbital profiláctico en recién nacidos con EHI moderada o severa cuando no se dispone de neuromonitorización ni hipotermia terapéutica. Aunque el fármaco es eficaz como anticonvulsivante, su empleo profiláctico sin verificación de crisis se asocia a riesgos significativos (depresión respiratoria, necesidad de intubación, sedación prolongada, interferencia con la alimentación y posibles efectos adversos en neurodesarrollo). Adicionalmente, el uso de fenobarbital profiláctico en entornos que no cuentan con neuromonitorización puede generar falsa seguridad, retrasar el traslado a centros con personal especializado y profundizar las brechas en la atención. Estos riesgos superan cualquier beneficio potencial, por lo que no se emite recomendación con relación al uso profiláctico de fenobarbital.

El panel subrayó que la estrategia central debe enfocarse en: garantizar rutas efectivas de referencia y contrarreferencia, reducir barreras administrativas, fortalecer el transporte neonatal especializado y consolidar una red asistencial que permita el acceso oportuno dentro de la ventana terapéutica. El panel resaltó la importancia de contar con centros regionales que dispongan de neuromonitorización continua, hipotermia terapéutica, resonancia magnética y programas de seguimiento.

Las pruebas diagnósticas, pronósticas y de seguimiento neurológico son ampliamente aceptadas por los equipos clínicos, aunque su desempeño depende de la precisión de la tecnología, la capacitación del personal y la infraestructura disponible.

En síntesis, el panel concluyó que el balance entre beneficios y daños favorece el uso de neuromonitorización continua, pese a la muy baja certeza de la evidencia. Sus beneficios sobre la detección oportuna de crisis, la orientación terapéutica y la estimación pronóstica son clínicamente relevantes. Por tanto, se recomienda su utilización en recién nacidos a término y pretérminos tardíos (≥ 35 semanas) con EHI moderada o severa. Se enfatiza que la aEEG/EEG debe iniciarse idealmente en las primeras 6 horas de vida, mantenerse durante la hipotermia y fase de recalentamiento (hasta 48 horas) y utilizar especialmente los hallazgos entre 24–72 horas para estimación pronóstica. Para los pacientes sin acceso inmediato a neuromonitorización, se debe garantizar una ruta de remisión oportuna hacia centros con capacidad resolutiva.

| Dominio EtD | Juicio |
|---|---|
| Problema prioritario | Sí |
| Exactitud de las pruebas | Exacta |
| Efectos deseables | Grandes |
| Efectos no deseables | Pequeños |
| Balance riesgo-beneficio | Probablemente favorece la intervención |
| Certeza global de la evidencia | Muy baja |
| Valores y preferencias | No importante incertidumbre o variabilidad |
| Recursos (costos) requeridos | Costos moderados |

| | |
|---|---|
| Certeza en la evidencia de los recursos requeridos | Muy baja |
| Costo – efectividad | No se incluyeron estudios |
| Equidad | Probablemente reducida |
| Aceptabilidad | Sí |
| Factibilidad | Varía |

### 6.4.3 Identificación de la evidencia

En una primera fase se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) en bases de datos electrónicas y otras fuentes secundarias, identificando 148 registros. Tras eliminar los duplicados, quedaron 141 artículos para el proceso de selección mediante la revisión de títulos y resúmenes. En esta etapa se excluyeron 134 registros y se evaluaron en texto completo 7 estudios, de los cuales 5 no cumplieron con los criterios de inclusión. Finalmente, se incluyeron 2 RSL en la síntesis de evidencia.

En la segunda fase, se realizó la búsqueda de estudios observacionales en bases de datos electrónicas y otras fuentes secundarias, identificándose 1 309 registros. Tras eliminar los duplicados, quedaron 1 173 artículos para el proceso de selección mediante la revisión de títulos y resúmenes. En esta etapa se excluyeron 1 164 registros y se evaluaron en texto completo 9 estudios, de los cuales 6 no cumplieron con los criterios de inclusión. Finalmente, se incluyeron 3 estudios observacionales en la síntesis de evidencia. El detalle de las RSL llevadas a cabo con sus resultados se encuentra en el Anexo La información detallada del proceso se presenta en el Anexo 11.

### 6.4.4 Síntesis de la evidencia

#### 6.4.4.1 Monitorización con EEG, comparado con Bayley II o III (BSID), Gross Motor Function Classification System (GMFCS), Griffiths Mental Development Scales (GMDS), Wechsler Preschool and Primara Scale of Intelligence (WPPSI) u otras pruebas equivalentes (seguimiento de 18 a 50 meses)

La evidencia para responder esta pregunta proviene de dos RSL: el estudio de Liu y col. (2020) (12), que incluyó 26 estudios observacionales comparativos con 1458 recién nacidos a término o casi a término (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica tratados con hipotermia terapéutica, para anticipar resultados neurológicos entre los 18 meses y 3 años; y el estudio de Ouwehand y col. (2020) (13), que incluyó a su vez 50 estudios (47 con datos cuantitativos) realizados con 3 072 recién nacidos ≥ 35 semanas con EHI tratados con hipotermia, 39 % de los cuales presentó muerte o discapacidad. La búsqueda de PubMed y Embase siguió PRISMA/MOOSE, se evaluó calidad con QUIPS y se usaron modelos de efectos aleatorios.

La evidencia proviene de los estudios primarios de las RSL y evaluaron la actividad electroencefalográfica en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica en las primeras 48 horas de vida, entre ellos Hamelin y col. (2010, n = 16), Li y col. (2013, n = 21), Iyer y col. (2015, n = 16), Tokuhisa y col. (2015, n = 23), Del Balzo y col. (2014, n = 20), Dunne y col. (2016, n = 43), Dereymaeker y col. (2018, n = 19), Fitzgerald y col. (2018, n = 109), Cainelli y col. (2018, n = 35) y Leroy-Terquem y col. (2017, n = 40), los cuales mostraron que la persistencia de patrones anormales a las 48 horas se relacionaba con desenlaces adversos en el neurodesarrollo.

**Desenlace 1: determinación de secuelas neurológicas**

- Determinación de secuelas neurológicas a mediano/largo plazo (aEEG):

En el estudio de Liu y col. (2020) (12), se incluyeron 1 458 recién nacidos a término o casi a término con EHI tratados con hipotermia terapéutica, con seguimiento de desenlaces neurológicos entre 18 meses y 36 meses. La aEEG permitió evaluar los resultados adversos mediante escalas estandarizadas como Bayley de Desarrollo Infantil y de la Infancia (BSID-II/III) y la escala de Desarrollo Mental Griffiths (GMDS). El estudio evaluó la asociación entre la neuromonitorización y desenlaces neurológicos desfavorables, definidos como muerte, o discapacidad neurológica grave (por ejemplo, MDI/PDI < 70–85, GMFCS ≥ 2–5, ceguera, sordera, o diagnóstico clínico de discapacidad). La aEEG (9 estudios, 741 pacientes) mostró sensibilidad de 0,9 (IC 95 %: 0,86 a 0,94) y especificidad de 0,46 (IC 95 %: 0,42 a 0,51), mientras que el EEG (5 estudios, 111 pacientes) presentó sensibilidad de 0,63 (IC 95 %: 0,49 a 0,76) y especificidad de 0,82 (IC 95 %: 0,70 a 0,91).

- Determinación de secuelas neurológicas aEEG a las 6 horas:

Con una sensibilidad de 0,9; (IC 95 %: 0,9 a 0,9); y una especificidad de 0,5; (IC 95 %: 0,4 a 0,5), indicando alta capacidad de detección inicial, pero riesgo de falsos positivos; a las 36 horas, la aEEG presentó el mejor valor pronóstico con un DOR de 101 (12).

- Determinación de secuelas neurológicas aEEG a 24 horas:

Con una sensibilidad de 0,6; (IC 95 %: 0,5 a 0,8); y una especificidad de 0,8; (IC 95 %: 0,7 a 0,9), similar a la utilidad de la aEEG y a las 72 horas los

resultados fueron comparables. Se determinó que el EEG convencional no superó la precisión de la aEEG (12).

- Determinación de secuelas neurológicas aEEG a las 48 horas:

Mostró una sensibilidad de 63 % y una especificidad de 89 %, según los datos reportados (TP = 466, FP = 31, FN = 274, TN = 261). La DOR fue de 14,3, lo que muestra un rendimiento sostenido y comparable al observado a las 24 horas. Se reporta en el estudio que el intervalo sostiene una capacidad diagnóstica elevada para anticipar las secuelas neurológicas (12).

- Determinación de secuelas neurológicas aEEG a las 72 horas:

Presentó una sensibilidad de 66 % y una especificidad de 89 %, con base en los valores suministrados (TP = 200, FP = 13, FN = 103, TN = 102). La DOR fue de 15,2, mostrando que el rendimiento de la aEEG permanece alto en este punto temporal. Estos resultados coinciden con la conclusión del estudio de que mejora el rendimiento después de las primeras horas de vida (12).

- Determinación de secuelas neurológicas EEG convencional:

El estudio de Ouwehand y col. (2020) (13), incluyó 3 072 recién nacidos a término o casi a término con EHI tratados con hipotermia terapéutica, con seguimiento de desenlaces neurológicos entre 18 meses y 50 meses y presentó una sensibilidad de 0,6 (IC 95 %: 0,4 a 0,7), especificidad de 0,8 (IC 95 %: 0,7 a 0,9) y un AUC de 0,8. Esta evidencia se basó en estudios que evaluaron la utilidad pronóstica del EEG convencional en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica, entre ellos Cainelli y col. (2018, n = 35), Garfinkle y col. (2015, n = 30) y Nevalainen y col. (2017, n = 23), los cuales mostraron que la presencia

de patrones anormales en la actividad eléctrica cerebral se asociaba con un mayor riesgo de desenlaces adversos en el neurodesarrollo.

- Determinación de secuelas neurológicas EEG a las 24 horas:

Mostró una sensibilidad de 0,7 (IC 95 %: 0,6 a 0,8) y una especificidad de 0,7 (IC 95 %: 0,5 a 0,8), con una Razón de Odds Diagnóstica (DOR) de 91,7 (IC 95 %: 18,2 a 461,8), un desempeño comparable al reportado para la aEEG en el mismo periodo de tiempo. Este hallazgo fue consistente en estudios como el de Hamelin y col. (2010, n = 16) y Li y col. (2013, n = 21), donde se evidenció que los patrones anormales en el EEG durante las primeras 24 horas predecían desenlaces adversos (13).

- Determinación de secuelas neurológicas EEG a las 48 horas:

Presentó una sensibilidad de 0,7 (IC 95 %: 0,6 a 0,8) y una especificidad de 0,6 (IC 95 %: 0,50 a 0,83), con una Razón de Odds Diagnóstica (DOR) de 36,7 (IC 95 %: 8,0 a 167,1). Estos valores fueron inferiores a los obtenidos con la aEEG en el mismo intervalo, lo que refleja un menor rendimiento global del EEG para la predicción de secuelas neurológicas (13).

Estos resultados indican que tanto el EEG como la aEEG son herramientas valiosas para la predicción de desenlaces neurológicos adversos.

La certeza de la evidencia fue calificada como muy baja, principalmente por la inconsistencia, reflejada en la heterogeneidad de los estudios incluidos, explicada por las diferencias en los métodos de evaluación (aEEG, EEG), en los tiempos de aplicación de las pruebas y en las definiciones de desenlaces adversos (muerte, parálisis cerebral o retraso en el desarrollo). Estas variaciones limitaron la comparación y síntesis de los resultados, reduciendo la confianza en

las conclusiones. Adicionalmente, la influencia del uso de medicamentos anticrisis y sedantes en el registro eléctrico limita la confianza en la precisión del efecto estimado, lo que reduce de manera significativa la solidez de la evidencia disponible.

No se encontró evidencia para los desenlaces de: inicio oportuno de tratamiento, mortalidad, estancia hospitalaria y calidad de vida.

***Modelamiento del impacto clínico de falsos negativos y falsos positivos en las secuelas neurológicas detectadas por neuromonitorización***

Para este análisis se modelaron las consecuencias clínicas derivadas de la aplicación de las pruebas diagnósticas, con especial énfasis en los escenarios de falsos positivos y falsos negativos. La evidencia mostró que el escenario de falsos negativos es el más crítico desde el punto de vista clínico: una actividad eléctrica anormal no detectada puede subestimar el riesgo neurológico, retrasar la identificación de crisis epilépticas mediante neuromonitorización, limitar la oportunidad de intervenciones tempranas, favorecer un egreso prematuro de los programas de seguimiento y conducir a una consejería familiar tardía o inadecuada.

Dado el impacto potencial de estos eventos adversos, se definió un umbral de significancia clínica del 10 % o menos de falsos negativos, por debajo del cual sería aceptable recomendar o confiar en los resultados de una prueba.

Con base en estos datos, y considerando que cualquier recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) presenta una probabilidad pretest aproximada del 30 % de desarrollar secuelas neurológicas (13), se evaluó cuáles

pruebas cumplían con un rendimiento ≤ 10 % de falsos negativos y cómo modificaban la probabilidad postest. Para cada prueba se modeló el cambio en la probabilidad postest tanto cuando el resultado era anormal como cuando era normal, permitiendo estimar su capacidad real de reclasificar el riesgo (ver Tabla 6-1. Desempeño de la neuromonitorización para la detección de secuelas neurológicas.

En general, mientras más tardío es el registro, especialmente con aEEG a las 24, 48 y 72 horas, se observa un aumento importante en la probabilidad post test tras una prueba positiva, alcanzando valores altos como 61,1 %, 76,5 % y 84,9 %, lo que indica mayor capacidad para confirmar secuelas.

En cuanto a las pruebas negativas o normales, los valores post test negativos se mantienen relativamente bajos en todos los tiempos, lo que sugiere que ninguna de estas evaluaciones es suficientemente confiable para descartar secuelas por sí sola, aunque la aEEG de 24, 48 y 72 horas muestran un mejor rendimiento.

Tabla 6-1. Desempeño de la neuromonitorización para la detección de secuelas neurológicas

| Liu y col, (2020). RSL (MA) y Ouwehand y col. (2020). RSL (MA) | EEG, aEEG vs Bayley II/III, Griffiths u tras pruebas equivalentes | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Casos por cada 100 RN evaluados<br>Umbral: 10% Falsos negativos | | | | | | |
| Determinación de secuelas neurológicas<br>Prevalencia:30%<br>Probabilidad pre-test | aEEG 6 horas | aEEG 24 horas | aEEG 48 horas | aEEG 72 horas | EEG 24 horas | EEG 48 horas |
| Falso Negativo | 7 | 3 | 7 | 10 | 5 | 8 |
| Falso positivo | 28 | 17 | 7 | 4 | 22 | 34 |
| Probabilidad post-test Prueba Negativa | 14% | 5,2% | 10% | 13,2% | 9,6% | 17,6% |
| Probabilidad post-test Prueba Positiva | 45,2% | 61,6% | 76,5% | 84,9% | 52,6% | 39,2% |
| Certeza global de la evidencia | ⊕◯◯◯ | | | | | |

Fuente: elaboración GDG

### 6.4.4.2 Electroencefalografía integrada de amplitud (aEEG) comparado con EEG convencional

La evidencia para responder a esta comparación proviene de los estudios observacionales Todeschi y col. (2023) (14) y Frenkel y col. (2011) (15). El objetivo fue detectar convulsiones mediante aEEG en comparación con la EEG por parte de médicos con diferentes niveles de experiencia. Se evaluaron 872 recién nacidos ≥ 35 semanas con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a severa para evaluar la detección de crisis epilépticas.

**Desenlace 1: detección de crisis epilépticas**

Detección de crisis epilépticas: los estudios evaluaron el desempeño de la aEEG comparado con el EEG en 872 neonatos para la detección de crisis epilépticas. De los 296 episodios confirmados, 213 (71,59 %) fueron electrográficos, es decir, detectables únicamente mediante registro eléctrico sin manifestaciones clínicas evidentes, 50/296 electroclínicas de desacople electroclínico (16, 9 %) y 33/296 electroclínicas puras (11,14 %).

La aEEG mostró una sensibilidad del 76% y especificidad del 96 %, lo que indica que identifica adecuadamente a la mayoría de los neonatos con crisis, con un bajo número de falsos positivos (2 de cada 100). La probabilidad pretest fue de 34 %, la postest positiva del 90,7 % y la probabilidad postest negativa del 11,4 % (15), sugiriendo una buena capacidad de la aEEG para confirmar la presencia de crisis cuando el resultado es positivo.

El umbral clínico de falsos negativos se estableció en 10 por cada 100 (10 %), lo cual se considera aceptable en este contexto.

En conjunto, la evidencia indica que la aEEG tiene un desempeño clínicamente relevante para la detección de crisis epilépticas, aunque no sustituye por completo al EEG convencional, especialmente para crisis electroclínicas puras.

La certeza de la evidencia es muy baja, debido a riesgo de sesgo por confusión y selección (algunos pacientes fueron tratados según hallazgos de la aEEG), tamaño de muestra pequeño y resultados que sólo describen asociaciones sin evaluar causalidad ni exactitud diagnóstica, lo que limita su aplicabilidad clínica.

#### 6.4.4.3 EEG continuo con video (desde inicio, durante enfriamiento y recalentamiento)

La evidencia para responder a este comparador proviene del estudio observacional Nash y col. (2011) (16). El objetivo fue describir la evolución del fondo del EEG y la incidencia de convulsiones durante la hipotermia terapéutica, e identificar los patrones del EEG que predicen lesiones cerebrales en la resonancia magnética. Se evaluaron 41 recién nacidos ≥ 36 semanas con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a severa para evaluar la detección de crisis epilépticas.

**Desenlace 1: Detección de crisis epilépticas**

Detección de crisis epilépticas: una serie de casos de muy baja calidad evaluó el desenlace de manera indirecta en 41 neonatos. Las crisis epilépticas se definieron como un patrón repetitivo, evolutivo y estereotipado, con un inicio y un final definidos, una duración mínima de 10 segundos y una amplitud mínima de 2 μV.

No se reportan datos de exactitud diagnóstica. Un 10 % de los pacientes estuvieron en estado epiléptico (durante más del 50 % del tiempo en EEG), se identificaron encefalográficos en 14/41 (34 %) y 6/14 (43 %) presentaron crisis subclínicas detectadas sólo por EEG.

En conjunto, la evidencia indica que el EEG continuo con video es útil en la detección de crisis electrográficas subclínicas.

La certeza de la evidencia es muy baja, debido al riesgo por tipo de estudio (serie de casos), así como a la posible modificación del valor pronóstico del EEG con video por la hipotermia. La evidencia es indirecta debido a que se utilizó la RM de cerebro como desenlace sustituto y aún se desconocen los resultados a largo plazo del neurodesarrollo. Además, la certeza se ve limitada por la imprecisión, dado el tamaño muestral reducido (41 recién nacidos) y la menor precisión estadística en subgrupos específicos. No puede descartarse el sesgo de publicación.

***Modelamiento del desempeño de la neuromonitorización continua para la detección de crisis epilépticas***

Para el desenlace de detección de crisis epilépticas, se realizó un modelamiento basado en los datos reportados por Todeschi et al. (2023) y Frenkel et al. (2011), quienes compararon el desempeño de la aEEG frente al EEG convencional para identificar crisis en neonatos.

A partir de esta evidencia, se identificó que la neuromonitorización continua presenta una sensibilidad del 76 % y una especificidad del 96 % para la detección de crisis epilépticas. Este rendimiento sugiere que la prueba logra identificar adecuadamente a la mayoría de los neonatos con crisis y mantiene un número muy bajo de falsos positivos. En términos de falsos negativos, la aEEG presenta una proporción estimada de 2 por cada 100 evaluados, que se ubica por debajo del umbral de significancia clínica definido previamente (≤ 10 %), lo cual resulta aceptable para este desenlace dada la importancia de reconocer crisis subclínicas que no pueden detectarse por otras vías.

Al modelar el impacto de estos parámetros en la reclasificación del riesgo y con una probabilidad pretest de 34 % (15), la probabilidad postest positiva fue del

90,7 %, indicando una alta capacidad de confirmar la presencia de crisis cuando la prueba es positiva. Por su parte, la probabilidad postest negativa se estimó en 11,4 %, lo que sugiere que, aunque un resultado normal reduce sustancialmente la probabilidad de crisis, no la descarta por completo.

En conjunto, la evidencia indica que la neuromonitorización con aEEG presenta un desempeño clínicamente relevante para la detección de crisis epilépticas y constituye una herramienta valiosa en la monitorización continua de neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Sin embargo, no reemplaza completamente al EEG, especialmente en la identificación de crisis exclusivamente electroclínicas.

### 6.4.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

La evidencia que sustenta los dominios EtD fue recopilada a partir de múltiples fuentes complementarias. En primer lugar, se utilizó la revisión sistemática realizada para dar respuesta a la pregunta específica de investigación (Anexo 11). Adicionalmente, se llevó a cabo una revisión complementaria de factores contextuales relevantes para la toma de decisiones (Anexo 19). Esta información se integró con la evidencia aportada por los expertos clínicos, así como con datos procedentes de bases de datos nacionales, en particular las bases del INVIMA (Anexo 20), con el fin de asegurar una valoración integral, contextualizada y pertinente de los dominios EtD.

#### 6.4.5.1 Exactitud de las pruebas

Los estudios indican que la aEEG y el EEG ofrecen exactitud diagnóstica de acuerdo con el objetivo y el momento de aplicación. En el caso de determinación de secuelas neurológicas, la aEEG entre 48–72 h presenta alta sensibilidad (90 %) y especificidad moderada (32–46 %), teniendo en cuenta una probabilidad pretest del 30 %, un resultado alterado eleva la probabilidad de secuelas a 61,6 a 84,9 %, en tanto que un negativo la disminuye a 5,2 a 14 %, siendo estos resultados clínicamente relevantes ( ≤ 10% de falsos negativos) Por su parte, el EEG a 24–48 h presenta sensibilidad de 63 % y especificidad de 82 %, probabilidades postest positivo de 39,2–52,6 % y negativo de 9,6–17,6 %, lo que sugiere buen valor confirmatorio, pero limitada capacidad para descartar secuelas.

En cuanto a detección de crisis epilépticas, la aEEG muestra alta exactitud (sensibilidad 76 %, especificidad 96 %), con probabilidad pretest del 34 %, un post test positivo casi confirma la crisis (90,73 %), mientras que un postest negativo reduce la probabilidad a 11,4 %, siendo también resultados clínicamente significativos

En síntesis, aunque la neuromonitorización tiene limitaciones para excluir por completo el riesgo de secuelas y detección de crisis epilépticas su desempeño se considera exacto

#### 6.4.5.2 Efectos deseables

La neuromonitorización continua (aEEG y EEG) ofrece efectos clínicos altamente deseables en neonatos con EHI tratados con hipotermia terapéutica, al permitir detección de crisis, una estimación pronóstica más fiable después de las 24 horas

y una mejor orientación de las decisiones terapéuticas. Su uso contribuye a optimizar el manejo neurológico inicial, apoyar el asesoramiento familiar y favorecer estrategias neuroprotectoras individualizadas basadas en la evolución del trazado cerebral.

#### 6.4.5.3 Efectos no deseables

En los estudios identificados no se evaluaron efectos adversos.

Los falsos negativos identificados en la evaluación con las pruebas: actividad eléctrica anormal no detectada puede subestimar el riesgo neurológico, generan retraso en la detección con aEEG de crisis epilépticas, pérdida de oportunidad de intervención temprana, alta prematura de programas de seguimiento y consejería familiar inadecuada o tardía, sin embargo, los resultados muestran que no pasan en umbral de significancia clínica establecido por el panel por lo que no se consideran que superen los riesgos admitidos

#### 6.4.5.4 Balance riesgo-beneficio

La neuromonitorización cerebral continua (aEEG y EEG) en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica es claramente favorable, ya que permite la detección temprana de convulsiones, incluidas las subclínicas, aporta un valor pronóstico robusto donde un trazado normal en las primeras 72 horas predice mejor supervivencia libre de discapacidad y respalda las decisiones terapéuticas mediante la evaluación en tiempo real del efecto de medicamentos anticrisis.

En conjunto, los beneficios superan ampliamente las limitaciones y respaldan su inclusión como parte del manejo integral de la EHI en centros especializados.

#### 6.4.5.5 Certeza global de la evidencia

Aunque las pruebas (aEEG y EEG) muestran efectos favorables en términos de capacidad predictiva, la evidencia disponible proviene principalmente de dos RSL con baja certeza de evidencia debido a que son estudios con muestras pequeñas, algunos sin grupo control, con riesgo de sesgo de selección y publicación.

#### 6.4.5.6 Valores y preferencias

No se incluyeron estudios que evalúen cómo los pacientes o sus familias valoran los desenlaces principales. Los estudios relacionados a continuación, se informan como evidencia indirecta:

Read y col. (2020) (17), estudio cualitativo en Nigeria con 31 entrevistas a padres de recién nacidos críticamente enfermos (5 con AP). Los cinco desenlaces más importantes para las familias fueron: alimentación materna, buen estado de salud del bebé (estar sano, fuerte), educación, crecimiento y factores religiosos. Indica que los padres priorizan desenlaces funcionales y de bienestar más que desenlaces técnicos (ej. biomarcadores). La neuromonitorización tendría valor en la medida en que contribuya a lograr esos resultados.

Lansky y col. (2014) (18), cohorte en Brasil sobre mortalidad neonatal y calidad de atención. Además de mostrar inequidades regionales, documentó la falta de respeto a derechos de las mujeres, como contar con acompañante en el parto. Aporta evidencia importante relacionada con la importancia de armonizar las intervenciones con las preferencias de las familias, promoviendo entornos de atención culturalmente sensibles y respetuosos que favorezcan su aceptación y participación en relación con el cuidado del recién nacido.

Adicionalmente, el GDG, a través de las representantes de pacientes y cuidadores, manifiestan que los padres valoran principalmente la accesibilidad y oportunidad de las evaluaciones, confiando en el personal entrenado y en los instrumentos que usan, aprecian recibir información clara sobre los procedimientos y el seguimiento.

#### 6.4.5.7 Recursos (costos) requeridos

Dawodu (1998) (19), describió que en países en desarrollo menos del 50 % de los nacimientos son atendidos por personal entrenado, y que solo entre 1–3 % del Producto Nacional Bruto (PNB) se destinaba a salud materno-infantil. Esto indica limitaciones estructurales y presupuestales para asumir tecnologías de alto costo como EEG continuo.

En Colombia, a partir de la base de suficiencia 2023 (20), se estiman costos aproximados de estas intervenciones de la siguiente manera:

- EEG por video $ 108 634 ($ 79 970 - $ 145 250) por hora
- EEG convencional* $ 36 653,96 ($ 41 729,30 - $ 53 110,02)
- EEG computarizado**: $ 36 786,16 ($ 45 982,70 - $ 57 478,38)

*EEG convencional y computarizada son iguales, pero tienen CUPS diferentes.
**aEEG no cuenta con código CUPS, por lo que no se disponen de datos específicos.

Aunque se requiere equipamiento y personal capacitado, la identificación temprana de riesgo neurológico optimiza la rehabilitación y seguimiento, reduciendo a futuro costos por discapacidad.

Es importante tener en cuenta de que no existe un estudio formal de impacto presupuestario. Los precios aquí relacionados, son precios de referencia para la toma de decisiones en torno a esta recomendación; por tanto:

- No es manual tarifario, orienta costos del sistema de salud, el único efecto es orientador de la discusión en términos de recursos requeridos.
- Los costos presentados son orientadores, pero no constituyen un estudio de factibilidad o impacto presupuestario.

#### 6.4.5.8 Certeza de la evidencia de los recursos requeridos

Muy baja, teniendo en cuenta la evidencia indirecta y del contexto colombiano.

#### 6.4.5.9 Costo-efectividad

No se identificaron estudios específicos sobre costo efectividad.

Los estudios relacionados a continuación, se informan como evidencia indirecta:

El estudio de Enweronu y col. (2018) (21) realizado en Ghana mostró que la atención aguda de la asfixia perinatal, en promedio, constituyó el 9,1 % de los ingresos anuales familiares, lo que demuestra que gestionar estas situaciones supone ya un significativo peso económico para las familias. Esto es importante no solo desde el punto de vista de los costos, sino también desde el de la eficacia, ya que refuerza que las intervenciones que pueden disminuir la gravedad de la lesión, la incapacidad a largo plazo o el tiempo de hospitalización tienen un impacto clínico considerable. Estas intervenciones no solo serían rentables, sino

también efectivas en términos clínicos, ya que disminuirían complicaciones y mejorarían los resultados. Esto se debe a que ayudarían a obtener mejores desenlaces neonatales y a reducir el costo económico de un cuidado prolongado debido a secuelas neurológicas.

Ji y col. (2025) (22), mostraron una reducción global del 26 % en  años de vida saludables perdidos (AVAD) por encefalopatía neonatal entre 1990–2019, lo que refleja que invertir en estrategias que mejoren diagnóstico y manejo temprano sí reduce carga de enfermedad. Indirectamente, sugiere que tecnologías como la neuromonitorización podrían ser costo–efectivas al contribuir a reducir AVAD.

#### 6.4.5.10 Equidad

No se identificaron estudios específicos o análisis de evidencia directa sobre equidad. Los estudios relacionados a continuación, se informan como evidencia indirecta:

Carrilero y col. (2021) (23), en Cataluña, en una cohorte de 1,5 millones de niños, hallaron que el riesgo de hipoxia intrauterina y asfixia/trauma al nacer fue más del doble en familias de bajo nivel socioeconómico (RII = 2,31). Además, cerca del 30 % de los casos serían prevenibles si todos tuvieran las mismas condiciones que los hogares de nivel medio-alto.

Blume y col. (2007) (24), en EE. UU., en un estudio poblacional de prevalencia, identificaron que recién nacidos de madres en vecindarios de bajos ingresos tenían casi el doble de riesgo de encefalopatía neonatal (OR 1,9). También influían menor escolaridad materna y seguro público.

Lansky y col. (2014) (18), en Brasil, en un estudio poblacional descriptivo, detallaron la "paradoja perinatal brasileña": alta mortalidad neonatal pese a alta cobertura hospitalaria, atribuida a desigualdades regionales y socioeconómicas en la calidad de la atención.

Ji y col. (2011) (22), en China, en un estudio poblacional descriptivo, mostró que la mortalidad neonatal fue de 17,8/1 000 en zonas rurales en comparación con 7,5/1 000 en urbanas, con más muertes rurales fuera del hospital. La reducción de la mortalidad neonatal fue más lenta en zonas rurales, reflejando que la factibilidad de implementar intervenciones depende del contexto: más difícil en áreas con pocos recursos.

Dawodu (1998) (19), en un eestudio descriptivo narrativo, señaló que en países en desarrollo menos del 50 % de las madres acceden a atención perinatal adecuada, lo que contribuye a mayor morbilidad y mortalidad neonatal.

A partir de los anterior y teniendo en cuenta específicamente la neuromonitorización, se considera que tiene un impacto sobre la equidad probablemente reduciéndola, esto debido a que estas intervenciones están disponibles de manera centralizada y exige una ventana de tiempo muy estricta. Solo alrededor de 15 unidades en el país ofrecen hipotermia, dejando regiones completas sin acceso. Esto hace que los recién nacidos de zonas remotas tengan limitaciones para acceder a la intervención. Además, la neuromonitorización requiere equipos y personal especializado, por lo que solo está disponible en servicios de alta complejidad.

### 6.4.5.11 Aceptabilidad

Las pruebas pronósticas y de seguimiento neurológico son ampliamente aceptadas por los equipos clínicos y las familias, ya que aportan información objetiva sobre el estado y evolución del recién nacido. La aceptabilidad depende principalmente de la precisión de la prueba.

Las herramientas no invasivas, aplicables a la cabecera del paciente o en entornos clínicos rutinarios, son las más valoradas por el personal de salud dada su accesibilidad y utilidad para orientar decisiones tempranas.

En general, la aceptabilidad es alta, aunque puede variar según la capacitación del personal y la infraestructura del servicio neonatal.

### 6.4.5.12 Factibilidad

La implementación de las pruebas pronósticas y diagnósticas en neonatos con EHI tratados con hipotermia terapéutica es globalmente factible, aunque depende de la disponibilidad de infraestructura, equipamiento y personal entrenado.

En Colombia, la factibilidad de utilizar estas herramientas está condicionada por la infraestructura y la disponibilidad de personal capacitado. Los códigos de Clasificación Única de Procedimientos en Salud (CUPS) que puede utilizarse para la realización de estas pruebas se presenta a continuación (25):

| Código CUPS | Nombre |
|---|---|
| 89.1.4.01 | ENCEFALOGRAMA CONVENCIONAL |
| 89.1.4.02 | ENCEFALOGRAMA COMPUTARIZADO |
| 89.1.4.10 | ENCEFALOGRAMA DIGITAL COM MAPEO CEREBRAL |
| 88.3.1.01 | RESONANCIA MAGNÉTICA DE CEREBRO |

Fuente: elaboración propia a partir de los datos proporcionados por el Sistema Integral de Información de la Protección Social en Colombia – SISPRO, Resolución 2641 de 2024 (25).

### 6.4.6 Referencias

1. Chakkarapani E, de Vries LS, Ferriero DM, Gunn AJ. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy: the state of the art. Pediatr Res [Internet]. 24 de marzo de 2025 [citado 13 de noviembre de 2025];1-15. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41390-025-03986-2

2. Qin C, Gao X, Yin L, Fu Z, Sang X, Ding Y, et al. Global, regional and national disease burden of neonatal disorders from 2000 to 2021 and the comparison before and during COVID-19: a systematic analysis. BMC Public Health [Internet]. 5 de noviembre de 2025 [citado 14 de noviembre de 2025];25(1):3790. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12889-025-25043-7

3. Martínez-Hernández A, Barrón-San Pedro R, Garza-Morales SJ, Cruz-Real AAD la, Rendón-Macías ME, Hidalgo-Vázquez MM, et al. Hipotermia terapéutica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Rev Mex Pediatría [Internet]. octubre de 2020 [citado 14 de noviembre de 2025];87(5):176-82. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0035-00522020000500176&lng=es&nrm=iso&tlng=es

4. Úsuga MJ, Jaramillo GA, Palacio V, Correa SA, Suárez-Escudero JC, Úsuga MJ, et al. Inserción «velamentosa», encefalopatía hipóxico-isquémica y rehabilitación neurológica: reporte de caso. Biomédica [Internet]. marzo de 2021 [citado 14 de noviembre de 2025];41(1):8-16. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-41572021000100008&lng=en&nrm=iso&tlng=es

5. González-Rodríguez G, Pérez-García L, Cruz-Fernandez M, García-González S, González-Rodríguez G, Pérez-García L, et al. Caracterización de neonatos con asfixia perinatal. Hospital Provincial Docente Ginecobstétrico José Ramón López Tabrane. 2016-2021. Rev Médica Electrónica [Internet]. 2024 [citado 14 de noviembre de 2025];46. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1684-18242024000100041&lng=es&nrm=iso&tlng=es

6. Pawale D, Fursule A, Tan J, Wagh D, Patole S, Rao S. Prevalence of hearing impairment in neonatal encephalopathy due to hypoxia-ischemia: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Res [Internet]. marzo de 2025 [citado 14 de noviembre de 2025];97(3):953-71. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41390-024-03261-w

7. Ahearne CE, Boylan GB, Murray DM. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. World J Clin Pediatr [Internet]. 8 de febrero de 2016 [citado 14 de noviembre de 2025];5(1):67-74. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4737695/

8. Vidaurre J. Convulsiones neonatales. diagnóstico clínico y electroencefalográfico. Med B Aires. 2018;78(Supl II):30-6.

9. Hua T, Nguyen TT, Nguyen TT. Progression of Amplitude-Integrated Electroencephalography and Neurological Outcomes in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Single-Institution Cohort Study in Vietnam. Cureus [Internet]. 13 de junio de 2024 [citado 21 de julio de 2025]; Disponible en: https://www.cureus.com/articles/258635-progression-of-amplitude-integrated-electroencephalography-and-neurological-outcomes-in-neonates-with-hypoxic-ischemic-encephalopathy-a-single-institution-cohort-study-in-vietnam

10. Vidaurre J. CONVULSIONES NEONATALES. DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y ELECTROENCEFALOGRÁFICO. 2018;

11. García-Alix A, Arnaez J, Arca G, Martinez-Biarge M. Código encefalopatía hipóxico-isquémica: revisión sistematizada para entornos con recursos limitados. An Pediatría. abril de 2024;100(4):275-86.

12. Liu W, Yang Q, Wei H, Dong W, Fan Y, Hua Z. Prognostic Value of Clinical Tests in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated With Therapeutic Hypothermia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Neurol [Internet]. 25 de febrero de 2020 [citado 10 de septiembre de 2025];11:133. Disponible en: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2020.00133/full

13. Ouwehand S, Smidt LCA, Dudink J, Benders MJNL, de Vries LS, Groenendaal F, et al. Predictors of Outcomes in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy following Hypothermia: A Meta-Analysis. Neonatology [Internet]. 2020 [citado 10 de septiembre de 2025];117(4):411-27. Disponible en: https://karger.com/article/doi/10.1159/000505519

14. Variane GFT, Dahlen A, Pietrobom RFR, Rodrigues DP, Magalhães M, Mimica MJ, et al. Remote Monitoring for Seizures During Therapeutic Hypothermia in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. JAMA Netw Open. 15 de noviembre de 2023;6(11):e2343429.

15. Frenkel N, Friger M, Meledin I, Berger I, Marks K, Bassan H, et al. Neonatal seizure recognition – Comparative study of continuous-amplitude integrated EEG versus short conventional EEG recordings. Clin Neurophysiol. junio de 2011;122(6):1091-7.

16. Nash KB, Bonifacio SL, Glass HC, Sullivan JE, Barkovich AJ, Ferriero DM, et al. Video-EEG monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. Neurology. 8 de febrero de 2011;76(6):556-62.

17. Read SK, Jibril A, Tongo O, Akindolire A, Abdulkadir I, Nabwera H, et al. Parents' perceptions of core outcomes in neonatal research in two Nigerian neonatal units. BMJ Paediatr Open [Internet]. junio de 2020 [citado 7 de septiembre de 2025];4(1):e000669. Disponible en: https://bmjpaedsopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjpo-2020-000669

18. Lansky S, França E, Kawachi I. Social Inequalities in Perinatal Mortality in Belo Horizonte, Brazil: The Role of Hospital Care. Am J Public Health [Internet]. mayo de 2007 [citado 7 de septiembre de 2025];97(5):867-73. Disponible en: https://ajph.aphapublications.org/doi/full/10.2105/AJPH.2005.075986

19. Dawodu A. Neonatology in developing countries: problems, practices and prospects. Ann Trop Paediatr [Internet]. septiembre de 1998 [citado 7 de septiembre de 2025];18(sup1):S73-9. Disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02724936.1998.11747984

20. Jaramillo GA, Saladarriaga LAM. Ministerio de Salud y Protección Social. Estudio de suficiencia y de los mecanismos de ajuste del riesgo para el cálculo de la Unidad de Pago por Capitación 2023. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2023.

21. Enweronu-Laryea CC, Andoh HD, Frimpong-Barfi A, Asenso-Boadi FM. Parental costs for in-patient neonatal services for perinatal asphyxia and low birth weight in Ghana. Sacks E, editor. PLOS ONE [Internet]. 12 de octubre

de 2018 [citado 7 de septiembre de 2025];13(10):e0204410. Disponible en: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0204410

22. Ji X, Xiong Z, Peng T, Hu L, Cheng G, Qian L, et al. Global, regional, and national burden of neonatal encephalopathy due to birth asphyxia and trauma, 1990–2019. Chin Med J (Engl) [Internet]. 10 de julio de 2025 [citado 7 de septiembre de 2025]; Disponible en: https://journals.lww.com/10.1097/CM9.0000000000003642

23. Carrilero N, Dalmau-Bueno A, García-Altés A. Socioeconomic inequalities in 29 childhood diseases: evidence from a 1,500,000 children population retrospective study. BMC Public Health [Internet]. diciembre de 2021 [citado 7 de septiembre de 2025];21(1):1150. Disponible en: https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-021-11230-9

24. Blume HK, Loch CM, Li CI. Neonatal Encephalopathy and Socioeconomic Status: Population-Based Case-Control Study. Arch Pediatr Adolesc Med [Internet]. 1 de julio de 2007 [citado 7 de septiembre de 2025];161(7):663. Disponible en: http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.161.7.663

25. Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO) [Internet]. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; [cited 2025 Sept 13]. Available from: https://web.sispro.gov.co/WebPublico/Consultas/ConsultarDetalleReferenciaBasica.aspx?Code=CUPS.

## 6.5 Pregunta clínica 9

¿Cuáles son los criterios clínicos específicos para la ventilación mecánica invasiva o de soporte ventilatorio para reducir mortalidad en las primeras 72 horas de vida y complicaciones neurológicas, en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica que se encuentran en hipotermia terapéutica?

### 6.5.1 Antecedentes

La encefalopatía hipóxico-isquémica es una de las principales causas de morbimortalidad neonatal a nivel mundial (1), siendo una de las tres principales causas de muerte en niños menores de 5 años según el estudio del *Global Burden of Disease* (2017) (2). Con una incidencia en países desarrollados de 1,5 casos por cada 1 000 nacidos vivos, aumentando entre 10 a 20 casos por cada 1 000 nacidos vivos en países de bajos y medianos ingresos (3). Entre el 40 % y el 60% de los neonatos afectados fallecen a los 2 años de edad o presentan discapacidades neurológicas graves (4).

El manejo de estos pacientes realizando hipotermia terapéutica en las primeras horas de vida ha demostrado ser una intervención neuro protectora eficaz, mejorando significativamente los desenlaces en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa (5). Dentro de este tratamiento los recién nacidos suelen presentar alteraciones respiratorias y metabólicas que requieren de manejo (6,7).

Durante este periodo crítico, la mayoría de los pacientes requieren soporte ventilatorio, debido a alteraciones en la función respiratoria y hemodinámica que pueden complicarse durante este tratamiento (7). Teniendo en cuenta que la hipotermia puede alterar la fisiología pulmonar y la interpretación de los gases sanguíneos, lo que puede llevar a interpretaciones erróneas de los niveles de $PaCO_2$ y $PaO_2$ si no se aplican los ajustes adecuados (7,8).

Sin embargo, no hay claridad en cuáles son los criterios clínicos para decidir con precisión cuándo iniciar ventilación mecánica invasiva o soporte ventilatorio, definiendo el soporte ventilatorio como las medidas destinadas a asegurar tanto la ventilación y oxigenación incluyendo la oxigenoterapia controlada con cánula nasal de alto flujo (CNAF), Presión Positiva Continua en la Vía Aérea (CPAP) y ventilación no invasiva. La ventilación mecánica invasiva hace parte del soporte ventilatorio con la diferencia que se ventila al paciente con un ventilador mediante una vía aérea artificial controlando parcial o totalmente la respiración. Para está pregunta el término de soporte ventilatorio hace referencia a las medidas no invasivas, dejando aparte el término de ventilación mecánica invasiva para tener criterios específicos para esta medida invasiva. Se ha evidenciando que se puede hacer una intervención ventilatoria inadecuada produciendo hiperoxia que puede conducir a un aumento del estrés oxidativo, potenciar los mediadores inflamatorios y la muerte neuronal o también se puede producir hipocapnia que causa un aumento de la vasoconstricción cerebral, excitabilidad neuronal, muerte celular apoptótica y por ende llevar a lesiones cerebrales adicionales (6,8).

Por tanto, es necesario definir criterios clínicos específicos para la instauración de ventilación mecánica invasiva o soporte ventilatorio en pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica que reciban hipotermia terapéutica para mantener una oxigenación adecuada (6,7), permitiendo homogeneizar la

práctica actual y optimizar la toma de decisiones en situaciones críticas, mejorando y evitando las complicaciones neurológicas asociadas y buscar reducir la mortalidad.

### 6.5.2 Recomendaciones pregunta 9

**Recomendación 13**

Se sugiere iniciar ventilación mecánica invasiva o soporte ventilatorio en pacientes con EHI moderada a severa durante la hipotermia terapéutica considerando los siguientes criterios:

**A. Soporte ventilatorio:**

1. Alteración de la ventilación:
   - Apnea recurrente (≥ 3 episodios/hora) o necesidad de estímulos frecuentes para mantener respiración.
   - Hipoventilación con compromiso del drive respiratorio (ej. depresión del centro respiratorio por asfixia, fármacos o convulsiones).
   - Acidosis respiratoria persistente: $PaCO_2$ > 60 mmHg en dos gases consecutivos separados ≥ 30 min.
   - Hipercapnia sostenida > 65 – 70 mmHg.
   - Frecuencia respiratoria < 20 rpm con signos de fatiga muscular.

2. Alteración de la oxigenación:
   - Hipoxemia refractaria: $PaO_2$ < 50 – 60 mmHg o $SpO_2$ < 88 – 90 %.
   - Necesidad de $FiO_2$ > 60 % de forma sostenida para mantener metas de oxigenación ($PaO_2$ 60 - 90 mmHg, $SpO_2$ 90 - 95 %).
   - Gradiente alveolo-arterial de $O_2$ > 600 mmHg o relación $PaO_2/FiO_2$ < 200.

3. Alteraciones clínicas/neurológicas con repercusión respiratoria:
   - Crisis frecuentes o uso de sedación/medicamentos anticrisis que depriman el esfuerzo respiratorio.
   - Alteración grave del tono y reflejos protectores (ej. ausencia de reflejo de tos, deglución o respiratorio).

4. Situaciones especiales:
   - Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN) para optimizar oxigenación antes de óxido nítrico inhalado (iNO).
   - Aspiración masiva de meconio con dificultad respiratoria grave o atelectasia difusa.

**B. Ventilación mecánica invasiva:**

1. Alteración de la ventilación:
   - Apnea recurrente (≥ 3 episodios/hora) o necesidad de estímulos frecuentes para mantener respiración.
   - Hipoventilación con compromiso del drive respiratorio (ej. depresión del centro respiratorio por asfixia, fármacos o convulsiones).
   - Acidosis respiratoria persistente: $PaCO_2$ > 60 mmHg en dos gases consecutivos separados ≥ 30 min.
   - Hipercapnia sostenida > 65 – 70 mmHg aun con soporte no invasivo (Presión Positiva Continua en la Vía Aérea (CPAP), cánula Nasal de Alto Flujo (CNAF)).
   - Frecuencia respiratoria < 20 rpm con signos de fatiga muscular.

2. Alteración de la oxigenación:
   - Hipoxemia refractaria: $PaO_2$ < 50 – 60 mmHg o $SpO_2$ < 88 – 90 % pese a $FiO_2$ ≥ 40 – 50 % en CPAP/CNAF.
   - Necesidad de $FiO_2$ > 60 % de forma sostenida para mantener metas de oxigenación ($PaO_2$ 60 – 90 mmHg, $SpO_2$ 90 – 95 %).
   - Gradiente alveolo-arterial de $O_2$ > 600 mmHg o relación $PaO_2/FiO_2$ < 200.

3. Alteraciones clínicas/neurológicas con repercusión respiratoria:
   - Crisis frecuentes o uso de sedación/medicamentos anticrisis que depriman el esfuerzo respiratorio.
   - Alteración grave del tono y reflejos protectores (ej. ausencia de reflejo de tos, deglución o respiratorio).

4. Situaciones especiales:
   - Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN) con necesidad de ventilación para optimizar oxigenación antes de óxido nítrico inhalado (iNO).
   - Aspiración masiva de meconio con dificultad respiratoria grave o atelectasia difusa.
   - Inestabilidad hemodinámica con necesidad de uso de vasopresores.

**Certeza en la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯
**Fuerza de la recomendación:** Condicional a favor

**Consideraciones adicionales:**

- En pacientes en ventilación mecánica invasiva se debe realizar monitoreo de $CO_2$.

- Estas recomendaciones están basadas en la evidencia y según el consenso de expertos siendo una consideración condicional. La decisión final debe ser según criterio médico.

**Justificación**

El panel consideró que esta pregunta es un problema, dada la frecuencia de ventilación mecánica en neonatos con asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) durante la hipotermia terapéutica (HT) oscila entre 50 % a 70 % siendo menor en los casos de EHI leve y mayor en la EHI moderada o severa (6). Sin embargo, no existe claridad en cuáles son los criterios clínicos para decidir con precisión cuándo iniciar ventilación mecánica invasiva o soporte ventilatorio.

A pesar de no haber encontrado revisiones sistemáticas y encontrar pocos estudios primarios que mencionen criterios específicos para ventilación o soporte ventilatorio en neonatos con EHI que reciben hipotermia terapéutica, se considera la importancia de contar con criterios clínicos para decidir con precisión cuándo iniciar ventilación mecánica invasiva o soporte ventilatorio, dado que estos pacientes tienen un estado crítico, no contar con criterios claros puede implicar una intervención ventilatoria inadecuada en los neonatos que reciben hipotermia, produciendo hiperoxia con un aumento del estrés oxidativo, potenciar los mediadores inflamatorios y la muerte neuronal o hipocapnia con un aumento de la vasoconstricción cerebral, excitabilidad neuronal, muerte celular apoptótica y conllevando a lesiones cerebrales adicionales. Por tanto, se busca un impacto al reducir la mortalidad, mejorar el intercambio gaseoso, evitando el aumento del estrés oxidativo, los mediadores inflamatorios y la

muerte neuronal, también el aumento de la vasoconstricción cerebral, excitabilidad neuronal y muerte celular.

Al analizar los efectos no deseados, es importante considerar lo riesgos asociados a la ventilación mecánica. Entre las posibles complicaciones se incluye el riesgo de barotrauma, neumotórax, dependencia ventilatoria prolongada, hipocapnia, estridor post extubación y el riesgo de infección asociada al ventilador. En la evidencia encontrada se reportaron efectos no deseados en el grupo de ventilación, teniendo una mayor mortalidad, complicaciones neurológicas e hipertensión pulmonar, sin embargo, los grupos no eran comparables, evidenciando que el grupo que recibió ventilación mecánica tenían una mayor severidad desde el inicio de la ventilación. Encontrando que la evidencia sobre los efectos indeseables no se relacionó por no tener criterios específicos para iniciar la ventilación.

Al integrar los efectos deseables y no deseables, y realizar un balance de riesgo/beneficio, el panel consideró que el contar con criterios para la ventilación y soporte ventilatorio aporta un beneficio positivo, teniendo en cuenta que la decisión final es según el clínico. El tener criterios para ventilación o soporte serviría a los clínicos para soportar su decisión, evitando intubaciones innecesarias que se hacen solo por protocolo y no teniendo en cuenta criterios específicos apoyados del criterio profesional.

Desde la perspectiva de valores y preferencias, los padres priorizan la supervivencia del recién nacido y la prevención del daño neurológico, incluso si ello implica medidas invasivas como la ventilación mecánica. La mayoría acepta el uso de soporte ventilatorio cuando se explica que es una intervención temporal y potencialmente salvadora, siempre que se minimicen riesgos y se garantice una atención intensiva continua y algunos padres pueden manifestar

preocupación por la invasividad del procedimiento y las posibles secuelas neurológicas, lo que refuerza la necesidad de comunicación clara y empatía.

En términos de equidad, esta podría aumentar al tener en cuenta que cada paciente estaría expuesto a los mismos criterios y se usarían para su manejo. Respecto a la aceptabilidad, los neonatólogos y equipos de cuidados intensivos neonatales otorgan alta prioridad a la supervivencia y preservación neurológica del recién nacido con EHI, considerando que una ventilación adecuada es esencial para mantener la homeostasis durante la hipotermia terapéutica.

Existe consenso clínico en que la ventilación invasiva o soporte ventilatorio temprano se asocia con mejores resultados en casos de compromiso respiratorio o neurológico severo. Sin embargo, también valoran la minimización de intervenciones invasivas, el riesgo de barotrauma y la posibilidad de dependencia ventilatoria prolongada, por lo que se prefieren criterios precisos y protocolos estandarizados para indicar la ventilación mecánica. Se considera que tener criterios para ventilación probablemente sea aceptable para los principales interesados.

Su implementación es factible en instituciones que cuenten con servicios donde se brinda atención neonatal en la Unidad de Cuidados Intensivos neonatales presentes en instituciones con servicios de alta complejidad. Los procedimientos de ventilación están cubiertos por el sistema de salud colombiano y recobrados a través de la Clasificación Única de Procedimientos en Salud (CUPS) (9), sin requerir cambios en el sistema actual, ni en la estructura de las instituciones.

En síntesis, el panel concluyó que aunque la certeza global de la evidencia sobre los criterios de ventilación y soporte ventilatorio es muy baja, el balance entre

beneficios y daños es favorable, se requiere entonces homogeneizar esta práctica actual y optimizar la toma de decisiones en situaciones críticas, mejorando y evitando las complicaciones neurológicas asociadas y buscando también reducir la mortalidad, teniendo en cuenta que no todos los pacientes con HT van a requerir ventilación, el manejo debe ser individualizado y la decisión se da por criterio médico con el neonatólogo y el equipo de la unidad, según los que esté ocurriendo en ese momento con el neonato.

| **Dominio EtD** | **Juicio** |
|---|---|
| Problema prioritario | Sí |
| Efectos deseables | Grandes |
| Efectos no deseados | Moderados |
| Certeza de la evidencia | Muy baja |
| Valores y preferencias | Incertidumbre o variabilidad sin importancia |
| Balance riesgo/beneficio | Probablemente favorece la intervención |
| Recursos requeridos | Costos moderados |
| Certeza en la evidencia de los recursos requeridos | Muy baja |
| Costo-efectividad | No se incluyeron estudios |
| Equidad | Probablemente incrementa |
| Aceptabilidad | Probablemente sí |
| Factibilidad | Sí |

### 6.5.3 Identificación de la evidencia

En el primer paso no se identificaron revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) en los últimos 5 años en las bases de datos incluidas. Posteriormente, al ampliar la búsqueda a estudios primarios, se encontraron 244 registros con 35 duplicados. De los 209 restantes, se revisaron por título y resumen, se incluyeron 12 estudios para texto completo por dos revisores independientes y se excluyeron 9 artículos que no mencionaban que hubieran contado con criterios de ventilación. El detalle del proceso llevados a cabo con sus resultados se encuentra en el Anexo 12.

### 6.5.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Lopez-Laporte y col. (2019) (10) en Canadá, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, evaluando la asociación entre la hipocapnia, la ventilación y la lesión cerebral en pacientes tratados con hipotermia entre 2008 al 2014, incluyeron a 198 pacientes y encontraron que quienes fueron intubados presentaron una $pCO_2$ más baja durante los primeros dos días (29,01 ± 8,55, $p < 0,05$ el primer día de vida y 33,65 ± (desviación estándar) 7,12, $p < 0,05$ en el segundo día de vida) y también desarrollaron lesión cerebral en el 59 % de estos pacientes, frente al 43 % de los recién nacidos no intubados ($p = 0,05$). Encontrando que un $pCO_2$ más bajo se asoció con un mayor riesgo de lesión cerebral (OR: 1,07, IC 95 %: 1,00 a 1,14; $p = 0,04$). La certeza en la evidencia fue muy baja para los desenlaces evaluados, debido a que el estudio fue realizado en un solo centro hospitalario, los resultados son indirectos, no se menciona claramente el control de los factores de confusión con limitaciones en la validez externa.

Serrao y col. (2024) (11) en Italia, presentan un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica manejados con hipotermia terapéutica (HT) entre 2015 y 2020 evaluando la $pCO_2$ durante la HT y el pronóstico neurológico a corto plazo entre neonatos ventilados y no ventilados, incluyeron a 75 que recibieron respiración espontánea y 51 ventilación mecánica y recibiendo un manejo respiratorio individualizado y la ventilación con un volumen garantizado, los pacientes del grupo de ventilación tuvieron condiciones más graves al nacer, tuvieron una $pCO_2$ comparable con el otro grupo (40,6 mmHg frente a 42,3 mmHg, p = 0,09). La puntuación predictiva de resonancia magnética de lesión cerebral fue similar en ambos grupos. El análisis de regresión logística demostró que solo las lesiones de resonancia magnética afectadas por el pH de la sangre arterial del cordón umbilical se asociaron con malos resultados del desarrollo neurológico (OR: 1,51; IC 95 %: 1,07 a 2,12), mencionando que el un manejo respiratorio debe ser individualizado y no implica necesariamente la intubación. La certeza en la evidencia fue muy baja para los desenlaces evaluados, debido a que el estudio fue realizado en un solo centro hospitalario, los resultados son indirectos, no se menciona el cálculo del tamaño de muestra teniendo un numero bajo de pacientes en el grupo de ventilación (n = 51), además no se específica el control de los factores de confusión, con limitaciones en la validez externa.

Giannakis y col. (2021) (12) en Alemania, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en 71 pacientes, para describir la tasa de ventilación mecánica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica que recibieron hipotermia terapéutica (HT) en asociación con los resultados a corto plazo y correlacionar las tasas de presión parcial de dióxido de carbono ($pCO_2$), presiones diferenciales ($\Delta pCO_2$) y el aumento del suministro de $O_2$ en ventilados en comparación con no ventilados. Los recién nacidos intubados sufrieron una asfixia significativamente más grave comparado con quienes tenían respiración

espontánea y tuvieron niveles más bajos de $pCO_2$ durante las primeras 6 y 72 h de vida ($p = 0,03$ y $p = 0,01$, respectivamente) y mayores resultados adversos ($p < 0,05$). Mencionando que los parámetros ventilatorios deben monitorearse cuidadosamente en los recién nacidos asfixiados enfriados. La certeza en la evidencia fue muy baja para los desenlaces evaluados, debido a que el estudio fue realizado en un solo centro hospitalario, los resultados son indirectos, no mencionan cómo realizaron el cálculo de tamaño de muestra incluyendo solo a 71 pacientes, tampoco se menciona claramente el control de los factores de confusión, presentando limitaciones en la validez externa.

Los artículos incluidos concuerdan que para definir la necesidad de ventilación mecánica invasiva o soporte ventilatorio fue bajo criterio del neonatólogo, con un manejo individualizado, mencionando criterios de gravedad que requieren de una vigilancia respiratoria mayor, sin que se haya encontrado algún artículo que mencione criterios clínicos específicos tanto para el inicio como para el destete de soporte ventilatorio y en ventilación mecánica en pacientes con EHI que reciben HT (Anexo 12) (10–12).

Respecto al riesgo de sesgo se evaluó con la herramienta para estudios de cohorte del *Joanna Briggs Institute* (Anexo 12), los tres estudios cumplieron con la mayoría de los ítems (9 de 11 ítems), sin embargo, no fue claro el establecimiento de estrategias para tratar los factores de confusión y no aplicaba la utilización de estrategias para abordar el seguimiento incompleto. Encontrando en general una baja calidad metodológica y con alto riesgo de sesgo al ser estudios de cohorte (10–12).

#### 6.5.4.1 Criterios clínicos de ventilación mecánica y características clínicas diferenciales por ventilación mecánica o respiración espontánea

A continuación, se presentan las características clínicas diferenciales entre cada grupo (ventilado y no ventilado) y los criterios de ventilación mecánica que se mencionan en la evidencia encontrada (Ver Tabla 6-2), evidenciando que el grupo de pacientes ventilados tenían diferencias en cuanto a su severidad y los criterios de ventilación no son específicos, los tres estudios mencionan que fueron por criterio médico (10–12).

Tabla 6-2 Características clínicas y criterios de ventilación mecánica

| Autor-año | Características clínicas diferenciales por grupo de exposición (ventilados o no ventilados) | Criterios de ventilación mecánica y tipo de ventilación utilizada |
|---|---|---|
| Lopez Laporte, 2019 (10) | Recién nacidos intubados:<br><br>– El 38 % (26/68) fueron extubados el día 1 de vida, 31 % (21/68) el día 2, 13 % (9/68) el día 3 y 18 % (12/68) el día 4, los recién nacidos restantes fueron extubados después.<br><br>Los recién nacidos intubados y no intubados tenían características basales similares (en edad gestacional, peso al nacer y sexo).<br><br>Se identificaron diferencias del grupo ventilado en comparación con respiración espontánea en:<br>-Puntuación de Apgar de ≤ 5 a los 10 minutos (p = < 0,001)<br>-El pH de la gasometría arterial inicial fue significativamente menor (p < 0,05)<br>-Encefalopatía más grave al ingreso (p < 0,05).<br>-Lesión cerebral severa evaluado por imágenes (p < 0,05). | *Criterios de ventilación:*<br>La ventilación y la toma de gases sanguíneos para el seguimiento se basaron en las decisiones del neonatólogo de servicio durante cada día en los 4 días, sin mencionar detalles específicos para iniciar la ventilación, siguiendo un manejo individualizado.<br><br>*Tipo de ventilación:*<br>Se utilizaron diferentes modos de ventilación. Se comparó la evolución de la $pCO_2$ más baja durante los primeros 4 días de vida, los recién nacidos con ventilación mecánica intermitente sincronizada, sin soporte de presión o con mínimo |

| Autor-año | Características clínicas diferenciales por grupo de exposición (ventilados o no ventilados) | Criterios de ventilación mecánica y tipo de ventilación utilizada |
|---|---|---|
| | Al ajustar la puntuación de Apgar a los 10 minutos y la gravedad inicial de la encefalopatía al ingreso, los recién nacidos intubados tuvieron los siguientes valores de $pCO_2$:<br>- Más bajos el primer día de vida (medias ajustadas: 30,03 frente a 32,69, p = 0,05)<br>- El segundo día de vida (medias ajustadas: 34,14 frente a 37,06, p < 0,05), en comparación con los recién nacidos que respiraban espontáneamente; no se encontraron diferencias significativas los terceros y cuartos días de vida entre estos dos grupos (p > 0,05). | soporte de presión, parecieron comportarse más como recién nacidos que respiran espontáneamente, en comparación con los que fueron ventilados con soporte de presión o ventilación asistida-controlada. |
| Serrao, 2024 (11) | Los recién nacidos del grupo de ventilación mecánica (n = 51) presentaron un estado general más grave al nacer que los del grupo respiración espontánea.<br><br>Se identificaron:<br>- Puntuaciones de Apgar significativamente más bajas a los 1, 5 y 10 minutos (p < 0,05).<br>-Un pH del cordón umbilical más bajo (media 7,00 con DS ± 0,19 frente a 7,05 con DS ± 0,15, p < 0,05).<br>- Mayor porcentaje de encefalopatía grave (27 % frente a 7 %, p < 0,05).<br>- Presencia de más enfermedades infecciosas maternas (29 % frente a 5 %, p < 0,05). | *Criterios de ventilación:*<br>El manejo respiratorio se individualizó según el estado clínico del paciente y la posible coexistencia de enfermedades pulmonares.<br><br>La intubación y la ventilación se iniciaron en función de:<br>- Esfuerzo respiratorio excesivo o ausente (puntuación de Silverman > 6 o respiración espontánea ausente/irregular).<br>- Fracción inspirada de oxígeno ($FiO_2$) ≥ 35 % durante la ventilación no invasiva. |

| Autor-año | Características clínicas diferenciales por grupo de exposición (ventilados o no ventilados) | Criterios de ventilación mecánica y tipo de ventilación utilizada |
|---|---|---|
| | - Reporte de más eventos centinela perinatales agudos (55 % frente a 25 %, p < 0,05).<br><br>Adicionalmente se reportó mayor frecuencia de patologías pulmonares con diferencias significativas:<br>- Neumonía, hipertensión pulmonar, síndrome de aspiración de meconio y neumotórax (p < 0,05) | - Hipercapnia > 60 mmHg durante más de 30 minutos.<br>- Crisis apneicas recurrentes no resueltas con ventilación no invasiva o acidosis respiratoria progresiva.<br>- La hipocapnia no se consideró un criterio para el inicio de la ventilación mecánica.<br><br>*Tipo de ventilación:*<br>La ventilación mandatoria intermitente sincronizada con volumen garantizado fue la primera opción, mientras que la ventilación oscilatoria de alta frecuencia con volumen garantizado se eligió en caso de síndrome de fuga aérea o síndrome de aspiración de meconio con hipertensión pulmonar. Se utilizaron la Presión Positiva Continua Nasal en la Vía Aérea (nCPAP) y la Ventilación con Presión Positiva Inter |
| Giannakis 2021 (12) | El grupo ventilado tuvo mayor correlación con resultados adversos a corto plazo (38 % en comparación con 5,6 %, p < 0,05).<br>Se identificó diferencias del grupo ventilado en comparación del no ventilado en:<br><br>-Las puntuaciones de APGAR a los 5 y 10 minutos, así como los valores de pH arterial o del cordón umbilical y del exceso de bases | *Criterios de ventilación:*<br>Las indicaciones de intubación y extubación fueron evaluadas individualmente por los neonatólogos de turno y de acuerdo con las recomendaciones del Comité de Enlace Internacional sobre Reanimación (ILCOR). |

| Autor-año | Características clínicas diferenciales por grupo de exposición (ventilados o no ventilados) | Criterios de ventilación mecánica y tipo de ventilación utilizada |
|---|---|---|
| | después del nacimiento, las cuales fueron significativamente menores ($p < 0,05$).<br>- Mayor necesidad de reanimación (62,3 % frente a 11,1 %, $p < 0,01$).<br>- La primera temperatura medida tras el nacimiento fue significativamente menor ($p = 0,01$).<br>-La gravedad del grado de EHI de Sarnat fue mayor ($p < 0,01$).<br>- Niveles significativamente más bajos de glucemia en las primeras 6 horas.<br>- Dosis acumuladas de morfina significativamente mayores y una suplementación de oxígeno más prolongada y de mayor duración ($p < 0,05$).<br><br>No se encontraron diferencias significativas en cuanto al peso al nacer, la edad gestacional, el primer nivel de lactato, el tiempo hasta el inicio de la hipotermia terapéutica y el tiempo hasta alcanzar la temperatura objetivo, los niveles más bajos de glucosa en sangre dentro de las primeras 72 horas de respiración ni la duración de la aplicación de morfina afectaron los resultados a corto plazo. | Estas recomendaciones para la reanimación del recién nacido incluyen:<br>- Evaluación de la frecuencia cardiaca inferior a 100 latidos por minuto.<br>- Alteración de la $SpO_2$.<br>Se debe asegurar y mantener una ventilación adecuada, bajo estos criterios se considera intubación endotraqueal, ventilación con presión positiva y si hay buena frecuencia considerar CPAP.<br><br>*Tipo de ventilación:*<br>No especifican para el grupo de ventilados, en los de respiración espontánea (soporte respiratorio con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) o cánula nasal de alto flujo (CNAF). |

Los resultados que se presentan a continuación son una evidencia indirecta, se relacionan con la gravedad entre el grupo de pacientes que recibieron ventilación frente al grupo de no ventilación más no con contar con criterios para la ventilación.

**Desenlace 1: mortalidad**

En el estudio de Giannakis y col. (2021) (12), se reportó un mayor número de muertes (17 %) en los pacientes intubados en comparación con el grupo de neonatos no intubados que recibieron soporte respiratorio con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) o cánula nasal de alto flujo (CNAF), donde no se reportaron muertes (0 %, $p < 0,01$). Teniendo en cuenta que no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos con respecto al peso al nacer, la edad gestacional, el primer nivel de lactato, el tiempo hasta el inicio de la hipotermia terapéutica y el tiempo hasta la temperatura objetivo ($p > 0,05$). Sin embargo, las puntuaciones de APGAR a los 5 y 10 minutos, así como los valores de pH arterial o del cordón y exceso de bases después del nacimiento fueron significativamente menores en los recién nacidos intubados ($p < 0,05$), reflejando la mayor necesidad de reanimación en este grupo en comparación con los recién nacidos con respiración espontánea (62,3 % frente a 11,1 %, $p < 0,01$).

**Desenlace 2: pronóstico neurológico**

Lopez-Laporte y col. (2019) (10) reportaron que 59 % de los recién nacidos asfixiados que fueron intubados el primer día de vida desarrollaron lesión cerebral, mientras que solo el 43 % (26/60) de los recién nacidos no intubados la desarrollaron ($p = 0,05$), desarrollando más frecuentemente lesión cerebral grave ($p < 0,05$).

En el estudio Serrao y col. (2024) (11), el grupo con ventilación mecánica frente al grupo de respiración espontanea presentó una mayor incidencia de convulsiones ($p < 0,05$) al igual que las lesiones en la rama posterior de la cápsula interna y en la corteza estuvieron significativamente más representadas

en el grupo de ventilación (p = 0,04 y 0,02, respectivamente). El patrón de lesión cerebral en la resonancia magnética predictivo de un resultado anormal del neurodesarrollo, según el sistema de puntuación de Rutherford fue similar en ambos grupos.

En el análisis de regresión logística multivariante, una puntuación de Apgar más alta a los 5 minutos fue un factor protector (OR: 0,63; IC 95 %: 0,49 a 0,81; p = 0,00), presencia de eventos centinela intraparto un factor de riesgo (OR: 3,81; IC 95 %: 1,03 a 10,32; p = 0,01), enfermedad infecciosa materna un factor de riesgo (OR: 6,98; IC 95 %: 1,94 a 25,07; p < 0,05), cesárea un factor de riesgo (OR: 4,31; IC 95 %: 1,56 a 11,88; p < 0,05) e hipotensión un factor de riesgo (OR: 5,05; IC 95 %: 1,26 a 27,12; p = 0,02) se asociaron con la necesidad de ventilación mecánica (11).

En el estudio de Giannakis y col. (2021) (12), se reportó un mayor número de resultados adversos a corto plazo definidos como daño cerebral grave mediante resonancia magnética o trazas patológicas de EEG con integración de amplitud (aEEG) cuando no se dispuso de datos de la resonancia magnética siendo 32,1 % en el grupo intubado versus 5,6 % en los no intubados (p < 0,01).

#### 6.5.4.1.1 Hipocapnia e hipercapnia

El estudio de López-Laporte y col. (2019) (10) reportó que los recién nacidos intubados alcanzaron valores de pCO2 más altos al tercer día de vida (medias ajustadas: 48,80 frente a 43,57; p < 0,05) y al cuarto día de vida (medias ajustadas: 50,30 frente a 44,52; p < 0,05), en comparación con los recién nacidos con respiración espontánea; no se observaron diferencias significativas durante los dos primeros días de vida (p > 0,05); adicionalmente experimentaron fluctuaciones significativamente más pronunciadas en la $pCO_2$

durante los primeros cuatro días de vida, en comparación con los recién nacidos con respiración espontánea.

Sin embargo, el estudio de Serrao y col. (2024) (11) la $pCO_2$ media, la desviación estándar de la $pCO_2$, la $pO_2$ media, la desviación estándar de la $pO_2$ no difirió entre los dos grupos. Los lactantes con valores medios de $pCO_2$ inferiores a 35 mmHg fueron similares en ambos grupos (p = 0,30).

De otra parte, en el estudio de Giannakis y col. (2021) (12), la $pCO_2$ mínima media (±) fue significativamente menor en los recién nacidos intubados durante las primeras 6 y 72 horas de vida en comparación con los neonatos con respiración espontánea (32,3 mmHg ± 13,4) frente a 37,4 mmHg ± 8,3) y 28,1 mmHg ± 9,4) frente a 33,4 mmHg ± 7,9) p = 0,03 y p = 0,01, respectivamente).

Al analizar la $pCO_2$ mínima media cada 6 h, especialmente durante las primeras 24 horas de vida, 30 recién nacidos intubados tuvieron un nivel de $pCO_2$ inferior a 30 mmHg al menos una vez durante las primeras 72 h, siendo el nivel más bajo de 8,4 mmHg en comparación con los recién nacidos no ventilados, donde solo 5 tuvieron una $pCO_2$ inferior a 30 mmHg, siendo el nivel más bajo de 19,4 mmHg. Por otra parte, la mediana del AUC de la $pCO_2$ mínima fue significativamente menor (p = 0,03) en los recién nacidos con ventilación mecánica que en los recién nacidos con respiración espontánea (42,6 mmHg (rango: 38,8 mmHg a 45,5 mmHg) frente 45,7 mmHg (rango: 41,4 mmHg a 50,6 mmHg) (12).

**Desenlace 3: hipertensión pulmonar**

El estudio de Serrao y col. (2024) (11) reportó una diferencia de 19,6 % de hipertensión pulmonar en el grupo que recibió ventilación y 0 % en el grupo no ventilado ($p < 0,05$).

### 6.5.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

La evidencia que sustenta los dominios EtD fue recopilada a partir de múltiples fuentes complementarias. En primer lugar, se utilizó la revisión sistemática realizada para dar respuesta a la pregunta específica de investigación (Anexo 12). Adicionalmente, se llevó a cabo una revisión complementaria de factores contextuales relevantes para la toma de decisiones (Anexo 19). Esta información se integró con la evidencia aportada por los expertos clínicos, así como con datos procedentes de bases de datos nacionales, en particular las bases del INVIMA (Anexo 20), con el fin de asegurar una valoración integral, contextualizada y pertinente de los dominios EtD.

#### 6.5.5.1 Efectos deseables

Contar con criterios para ventilación y soporte ventilatorio busca un impacto al reducir la mortalidad, mejorar el intercambio gaseoso, evitando el aumento del estrés oxidativo, los mediadores inflamatorios y la muerte neuronal y también el aumento de la vasoconstricción cerebral, excitabilidad neuronal impactando en la hipocapnia, hipercapnia, hipoxia o hiperoxia y muerte celular apoptótica que conlleva a lesiones cerebrales adicionales, buscando prevenir

complicaciones neurológicas, mantener una adecuada oxigenación, reducir la lesión cerebral y convulsiones en hipotermia.

Siendo un efecto deseable homogeneizar la práctica actual y optimizar la toma de decisiones en situaciones críticas, mejorando y evitando las complicaciones neurológicas asociadas.

#### 6.5.5.2 Efectos no deseables

En la evidencia encontrada los grupos no eran comparables en las características de severidad y los efectos indeseables de la evidencia se relacionaron con la gravedad de los pacientes que recibieron ventilación más no estaban relacionados por tener o no criterios específicos para iniciar la ventilación.

Sin embargo, el uso de la ventilación mecánica puede conllevar a efectos indeseables a nivel respiratorio, con riesgo de presentar barotrauma o neumotórax, dependencia ventilatoria prolongada, eventos adversos asociados a la ventilación como el riesgo de infección asociada al ventilador (13) y el estridor post extubación puede ser 3 veces mayor y requerir más intervenciones (14). La tasa de hipocapnia moderada (< 3,3 kPa = 24,7 mmHg) puede ser del 69 % en aquellos con soporte de ventilación mecánica en HT, con una probabilidad 2,34 veces mayor de desarrollar un resultado neurológico adverso. La exposición mínima como la acumulada a una $PCO_2$ inferior a 35 mmHg durante las primeras 12 horas de vida aumentan el riesgo de muerte y de un resultado adverso en el desarrollo neurológico (6).

#### 6.5.5.3 Balance riesgo-beneficio

Al evaluar la información encontrada solo tres estudios fueron incluidos, al ser estudios de cohorte presentaban una muy baja certeza de la evidencia, sin embargo, se requiere conocer criterios de ventilación y soporte ventilatorio en pacientes que reciben hipotermia con EHI. Se evidenció que aquellos que requieren ventilación son neonatos con un compromiso más severo que puede conllevar a mayores complicaciones, por tanto, aplicar criterios de ventilación o soporte ventilatorio podría enfocar un manejo ventilatorio adecuado, evitando complicaciones. El balance entre los efectos deseables e indeseables favorecen conocer y estandarizar los criterios para ventilación mecánica invasiva y de soporte ventilatorio, siendo una guía que ayude a tomar decisiones para los clínicos.

Esto es soportado por autores como Szakmar y col. (2019) (6), que menciona que el manejo ventilatorio de neonatos asfixiados presenta un desafío, ya que tanto la hipoxia como la hipotermia terapéutica afectan la función respiratoria. Si bien el riesgo de recurrencia de la hipocapnia es bien conocido, un breve período de hiperoxia grave también puede ser perjudicial para el cerebro previamente afectado, demostrando que aumenta el riesgo de resultados adversos para el desarrollo neurológico. Por lo tanto, se debe realizar un manejo ventilatorio prudente con una monitorización rigurosa.

Otra revisión narrativa de El-Dib y col. (2021) (15), menciona que la hipotermia terapéutica puede tener varias implicaciones respiratorias, ya que disminuye la tasa metabólica y la demanda de oxígeno, aumenta la solubilidad del oxígeno en la sangre e impacta su liberación al tejido periférico, incluido el cerebro. Por tanto, el manejo respiratorio en estos pacientes debe minimizar la exposición a la hipocapnia o hiperoxia. El gas inspiratorio debe calentarse a 37 °C y

humidificarse para prevenir lesiones en las vías respiratorias y alveolares y los valores de gases en sangre deben corregirse a la temperatura central durante el manejo.

#### 6.5.5.4 Certeza global de la evidencia

Los estudios incluidos, fueron estudios observacionales de cohorte retrospectivos, presentando muy baja certeza en la evidencia y riesgo serio de sesgo. El riesgo de sesgo fue debido a las características de los grupos, heterogeneidad en los estudios, con resultados indirectos, donde los criterios estaban en la metodología y ninguno tenía criterios específicos para ventilación o de soporte ventilatorio. Ningún estudio encontrado específico cuáles eran los criterios para ventilación mecánica o soporte ventilatorio (10–12).

#### 6.5.5.5 Valores y preferencias

No se identificaron estudios que respondan a este dominio. Todos los estudios mencionan que la decisión de ventilación mecánica invasiva o soporte ventilatorio fue por criterio médico. No especificaron claramente cuáles fueron los criterios para decidir iniciar ventilación mecánica invasiva o soporte ventilatorio siendo clínica esta evaluación (10–12), teniendo una incertidumbre en la evidencia, al ser a criterio médico va a tener un papel importante cada uno de los desenlaces que esperan de los pacientes en el momento de su evaluación.

Sin embargo, al abordar esta pregunta con los cuidadores, mencionaron que los padres priorizan la supervivencia del recién nacido y la prevención del daño neurológico, incluso si ello implica medidas invasivas como la ventilación mecánica. Además, la mayoría acepta el uso de soporte ventilatorio cuando se explica que es una intervención temporal y potencialmente salvadora, siempre

que se minimicen riesgos y se garantice una atención intensiva continua. Sin embargo, algunos padres pueden manifestar preocupación por la invasividad del procedimiento y las posibles secuelas neurológicas, lo que refuerza la necesidad de comunicación clara y empatía. Dado que la ventilación es una indicación por urgencia para reducir mortalidad, prima su administración.

#### 6.5.5.6 Recursos (costos) requeridos

Pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica y que reciben hipotermia terapéutica, necesitan de una Unidad de Cuidados Intensivos neonatales con soporte ventilatorio disponible tanto para realizar ventilación mecánica invasiva como para dar soporte respiratorio (2–5).

Los estudios de costos han sido realizados en otros países, teniendo una evidencia indirecta. Un estudio de Sharma y col. (2021) (16) realizado en India documentó que el costo diario de estar en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) que requieren numerosas intervenciones según la gravedad de la enfermedad y la evolución posnatal, como la necesidad de ventilación mecánica (VM) o ventilación no invasiva, el costo por día oscila entre 90 a 2 500 dólares estadounidenses, dependiendo de la severidad del neonato. Se menciona que, la falta de infraestructura y personal en países en vías de desarrollo obstaculiza la viabilidad de proporcionar una atención neonatal intensiva de calidad, evidenciando la necesidad de contar con UCIN que cuenten con los equipos necesarios para su manejo.

Si hay criterios establecidos se intubaran solo los neonatos que lo necesitan, lo que podría conllevar a que haya un ahorro en la atención de estos pacientes, teniendo en cuenta que el consumo de recursos está relacionado con la severidad y el soporte adicional que requieran los pacientes.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que para realizar estas intervenciones se requiere de personal entrenado y la ventilación mecánica requiere de una vigilancia estrecha del $CO_2$ requiriendo equipos y sensores, lo que aumenta el costo de la intervención.

#### 6.5.5.7 Certeza en la evidencia de los recursos requeridos

La certeza de la evidencia es muy baja, proviene de estudios observacionales realizados en otros países, sin contar con estudios que soporten los recursos requeridos para nuestra población.

#### 6.5.5.8 Costo efectividad

No se identificaron estudios que respondan a este dominio.

#### 6.5.5.9 Equidad

No se identificaron estudios que permitieran abordar este dominio. Sin embargo, se consideró que la equidad podría aumentar. Dado que cada paciente estaría expuesto a los mismos criterios, teniéndolos en cuenta para su manejo podría ser una intervención equitativa.

#### 6.5.5.10 Aceptabilidad

No se encontraron estudios que permitiera abordar este dominio. Sin embargo, los neonatólogos y equipos de cuidados intensivos neonatales otorgan alta prioridad a la supervivencia y preservación neurológica del recién nacido con

EHI, considerando que una ventilación adecuada es esencial para mantener la homeostasis durante la hipotermia terapéutica.

Existe consenso clínico en que la ventilación invasiva o soporte ventilatorio temprano se asocia con mejores resultados en casos de compromiso respiratorio o neurológico severo. Sin embargo, también valoran la minimización de intervenciones invasivas, el riesgo de barotrauma y la posibilidad de dependencia ventilatoria prolongada, por lo que se prefieren criterios precisos y protocolos estandarizados para indicar la ventilación mecánica.

Por tanto, se considera que tener criterios para ventilación probablemente sea aceptable para los principales interesados y podría ser variable la aceptación, en especial por los protocolos institucionales ya establecidos. siendo un desafío su implementación.

### 6.5.5.11 Factibilidad

En Colombia los procesos de ventilación se deben realizar en una UCIN que están en instituciones de alta complejidad. Los procedimientos de ventilación están cubiertos por el sistema de salud colombiano a través de la Clasificación Única de Procedimientos en Salud (CUPS), los procedimientos que se relacionan con esta pregunta son: Internación en Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal y Terapia respiratoria integral donde se incluyen los procedimientos relacionados con la ventilación mecánica y el soporte ventilatorio. Se considera factible implementar criterios de ventilación mecánica y de soporte ventilatorio al no requerir cambios en el sistema actual, ni en la estructura de las instituciones.

| Código CUPS | Nombre |
|---|---|
| 93.9.4.03 | Terapia respiratoria integral |

| Código CUPS | Nombre |
|---|---|
| 108A01 | Internación en Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal |

Fuente: elaboración propia a partir de los datos proporcionados por el Sistema Integral de Información de la Protección Social en Colombia – SISPRO, Resolución 2641 de 2024 (9).

### 6.5.6 Referencias

1. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Review for the Clinician. JAMA Pediatr. 1 de abril de 2015;169(4):397.

2. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet. septiembre de 2017;390(10100):1151-210.

3. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta CA, Spadaro S, et al. Pathophysiology of hypoxic–ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. Acta Neurol Belg. abril de 2020;120(2):277-88.

4. Allen KA, Brandon DH. Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments. Newborn Infant Nurs Rev. septiembre de 2011;11(3):125-33.

5. Ergenekon E. Therapeutic hypothermia in neonatal intensive care unit: Challenges and practical points. J Clin Neonatol. 2016;5(1):8.

6. Szakmar E, Jermendy A, El-Dib M. Correction: Respiratory management during therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. J Perinatol. junio de 2019;39(6):891-891.

7. Salvo V, Gazzolo D, Zimmermann LJ. The Complex Interrelationship Between Mechanical Ventilation and Therapeutic Hypothermia in Asphyxiated Newborns. A Review. Ther Hypothermia Temp Manag. 1 de junio de 2024;14(2):80-8.

8. Afzal B, Chandrasekharan P, Tancredi DJ, Russell J, Steinhorn RH, Lakshminrusimha S. Monitoring Gas Exchange During Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Pediatr Crit Care Med. febrero de 2019;20(2):166-71.

9. SISPRO, Ministerio de Salud y Protección Socia. Clasificación Única de Procedimientos en Salud – CUPS [Internet]. 2020. Disponible en: https://web.sispro.gov.co/WebPublico/Consultas/ConsultarDetalleReferenciaBasica.aspx?Code=CUPS

10. Lopez Laporte MA, Wang H, Sanon PN, Barbosa Vargas S, Maluorni J, Rampakakis E, et al. Association between hypocapnia and ventilation during the first days of life and brain injury in asphyxiated newborns treated with hypothermia. J Matern Fetal Neonatal Med. 18 de abril de 2019;32(8):1312-20.

11. Serrao F, Tiberi E, Verdolotti T, Romeo DMM, Corsello M, Pede E, et al. pCO2 values in asphyxiated infants under therapeutic hypothermia after tailored respiratory management: a retrospective cohort study. Front Pediatr. 23 de enero de 2024;11:1293526.

12. Giannakis S, Ruhfus M, Markus M, Stein A, Hoehn T, Felderhoff-Mueser U, et al. Mechanical Ventilation, Partial Pressure of Carbon Dioxide, Increased Fraction of Inspired Oxygen and the Increased Risk for Adverse Short-Term Outcomes in Cooled Asphyxiated Newborns. Children. 21 de mayo de 2021;8(6):430.

13. Gotchac J, De Witte E, Belaroussi Y, Guichoux J, Dienst T, Brissaud O. Respiratory management in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy

during therapeutic hypothermia: a binational analysis of current practice. Eur J Pediatr. 11 de octubre de 2025;184(11):677.

14. Díaz-Díaz SC, Pérez-Cely JA, Espinosa-Almanza CJ. Factores clínicos asociados a extubación fallida y a estridor laríngeo post-extubación en pacientes adultos con ventilación mecánica invasiva. Rev Fac Med. 27 de mayo de 2022;71(2):e98682.

15. El-Dib M, Szakmar E, Chakkarapani E, Aly H. Challenges in respiratory management during therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. Semin Fetal Neonatal Med. agosto de 2021;26(4):101263.

16. Sharma D, Murki S. Making neonatal intensive care: cost effective. J Matern Fetal Neonatal Med. 18 de julio de 2021;34(14):2375-83.

## 6.6 Pregunta clínica 10

¿Se debería usar la fluidoterapia liberal (FL), en comparación con la fluidoterapia restrictiva (FR), para reducir el riesgo de edema cerebral, mortalidad, falla renal y balance hídrico y sodio sérico en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica?

### 6.6.1 Antecedentes

La asfixia perinatal causa daños serios a nivel cerebral, por esta razón se han utilizado diversas estrategias de soporte y manejo clínico para reducir la mortalidad y los daños a nivel sistémico, principalmente los neurológicos, sin embargo, estos tratamientos no han mostrado un efecto significativo en estos desenlaces (1). Dentro de las recomendaciones actuales más comunes para controlar las consecuencias de la EHI, se incluye la administración controlada de líquidos (2–4), para evitar la sobrecarga y el volumen sanguíneo inadecuado, por ende prevenir el edema cerebral, el cual contribuye al daño neurológico (1).

Algunos estudios recomiendan una restricción de la ingesta de líquidos de mantenimiento en un rango de 40 a 70 mL/kg/día (2,5). Sin embargo, no hay una clara evidencia que soporte estas recomendaciones, la restricción de líquidos en neonatos esta principalmente basada en la experiencia del tratamiento en adultos o niños mayores (1).

Una revisión sistemática de Cochrane, señaló la ausencia de ensayos controlados aleatorizados que aborden el uso de restricción de líquidos después de la asfixia perinatal en neonatos (2). Esta falta de evidencia sólida implica que no hay

apoyo para determinar si esta práctica afecta la mortalidad y la morbilidad en esta población (2,3).

La FR podría tener riesgos significativos en neonatos con EHI ya que puede llevar a deshidratación e hipotensión, lo que resulta en una disminución de la perfusión cerebral y generar resultados neurológicos adversos (2,3). Un estudio piloto aleatorizado controlado del 2018 comparó la restricción de líquidos con una ingesta de líquidos normal en neonatos con EHI moderada o severa tratados con hipotermia terapéutica, este estudio no encontró un efecto significativo, de la restricción de líquidos, que impactara en los desenlaces de mortalidad o la discapacidad neurológica (1). Por el contrario, otro estudio controlado aleatorizado del 2018 asoció la restricción de líquidos con una tendencia de aumento de casos de hipoglucemia, la cual se ha relacionado con daño cerebral en infantes con EHI (3).

La fluidoterapia es una intervención ampliamente utilizada en la práctica clínica, pero su aplicación no está exenta de generar eventos adversos que pueden potencializar las lesiones y daños causada por la asfixia y la EHI en los neonatos, es necesario el desarrollo de nuevos estudios que permitan concluir en relación con la tolerancia de estos pacientes al volumen de líquidos y su efecto en los desenlaces de interés. Si bien, es necesaria la evidencia proveniente de experimentos clínicos aleatorizados, se reconoce la limitación ética existente frente a la inclusión de neonatos con falla renal a este tipo de estudios experimentales.

Dado este contexto, es necesario hacer una revisión sistemática de la literatura que permita identificar evidencia reciente de calidad que soporte las recomendaciones de manejo con FL o FR, para reducir el riesgo de edema cerebral y mejorar desenlaces neurológicos, en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica.

### 6.6.2 Recomendaciones pregunta 10

**Recomendación 14**

Se sugiere usar la fluidoterapia liberal o guiada por metas en pacientes recién nacidos término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica.

**Certeza en la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯
**Fuerza de la recomendación:** Condicional a favor

**Consideraciones adicionales:**

- Usar de manera rutinaria la FL o guiada por metas en recién nacidos con asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico isquémica ha mostrado un probable perfil de seguridad más favorable (para lesión renal aguda), no obstante se considera que se debe dar un manejo individualizado dirigido a mantener la estabilidad hemodinámica y la euvolemia del recién nacido, evitando tanto la sobrecarga de líquidos como la restricción excesiva de los mismos, con monitorización de glucemia, tensión arterial, función renal y balance de electrolitos.

**Justificación**

El panel consideró que el manejo de fluidoterapia constituye un problema de alta prioridad debido a que es una intervención ampliamente utilizada en la práctica clínica y que su aplicación no está exenta de generar eventos adversos que pueden potencializar las lesiones y daños causada por la asfixia y la EHI

en los recién nacidos. Dado el posible impacto directo que puede tener la fluidoterapia en la evolución hemodinámica, neurológica y metabólica del recién nacido, representa un punto crítico de decisión clínica, ya que tanto la sobrecarga hídrica como la restricción excesiva de líquidos puede comprometer la evolución del recién nacido. La evidencia proveniente de ensayos clínicos y estudios observacionales muestra que la FL o guiada por metas – la cual implica ajustes dinámicos según la diuresis, tensión arterial, peso y sodio - reduce los casos de mortalidad entre un 3,5 a 6,2 %, la lesión renal aguda entre un 4,1 a 8,9 % y las anormalidades en el neurodesarrollo a la alta clínica entre un 15,3 %; esto representa un efecto clínicamente importante dado que se considera como umbral de efectividad que no se aumente ningún caso de mortalidad o lesión renal aguda con la FL. La certeza global de la evidencia es muy baja para todos los desenlaces evaluados.

Los daños asociados a la FL se relacionan principalmente con la presencia de hiponatremia, la cual no tiene una relevancia clínicamente relevante para considerar que supera los beneficios esperados, esto debido a que es una condición fácilmente identificable y de rápido control y manejo. No se encontró evidencia frente a los valores y preferencias de las familias y cuidadores de estos pacientes, por lo que la variabilidad en valores y preferencias tiene una importante incertidumbre.

Desde la perspectiva de recursos, la implementación de la FL no requiere equipos especializados u otros recursos que representen un impacto económico relevante, por ello se considera que tanto los costos como los ahorros son negligibles. Para esta intervención se desconoce la relación de costo-efectividad debido la ausencia de evidencia. La aceptabilidad entre los profesionales es alta ya que la intervención es factible en las diferentes instituciones del país y puede generar una mayor flexibilidad en la

administración de líquidos en esta población. Su implementación no tiene un impacto en la equidad de la atención de esta población.

En síntesis, el panel consideró que existe un balance a favor del uso de la FL, con beneficios clínicos importantes y daños manejables, sin embargo, con una certeza global de la evidencia muy baja. Por estas razones, se emite una recomendación condicional a favor del uso de la FL o guiada por metas en pacientes recién nacidos término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica, priorizando el manejo individualizado dirigido a mantener la estabilidad hemodinámica y la euvolemia del recién nacido.

| **Dominio EtD** | **Juicio** |
|---|---|
| Problema prioritario | Sí |
| Efectos deseables | Moderado |
| Efectos no deseables | Trivial |
| Certeza en la evidencia | Muy baja |
| Valores y preferencias | Importante incertidumbre o variabilidad |
| Balance de efectos | Probablemente a favor de la intervención |
| Recursos requeridos | Costos y ahorros negligibles |
| Certeza en la evidencia del uso de recursos | No hay estudios incluidos |
| Costo-efectividad | No hay estudios incluidos |
| Equidad | Probablemente no impacta |
| Aceptabilidad | Probablemente sí |
| Factibilidad | Sí |

### 6.6.3 Identificación de la evidencia

Se identificaron 111 registros en los últimos 5 años dentro de los cuales solo se encontró 1 duplicado. De los 110 registros restantes revisados por título y resumen, se incluyeron 2 estudios para revisión por texto completo, se excluyó una revisión sistemática debido a que se identificó otra revisión sistemática con una fecha más reciente y con mayor número de estudios incluidos. La información detallada del proceso se presenta en el Anexo 13.

### 6.6.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Se identificó una revisión sistemática la cual incluyó 2 experimentos clínicos aleatorios. Ananthan y col., (2025) (6) y Tanigasalam y col., (2018) (3) y un estudio de cohorte retrospectivo La Haye-Caty y col 2019 (7). Estos tres estudios compararon la FR entendida como un aporte hídrico inferior a 60 ml/kg/día y la FL definida como la ingesta normal de líquidos con un consumo de más de 60 ml/kg/día.

**Descripción general de los estudios primarios incluidos en la revisión sistemática:**

El experimento clínico desarrollado por Ananthan y col., (2025) (6) llevado a cabo en la india, incluyó 210 recién nacidos (105 en cada grupo de comparación). Todos los lactantes del estudio presentaron encefalopatía (EHI) moderada o grave en el examen clínico, según la estadificación de Sarnat, y requirieron hipotermia terapéutica. En este estudio el balance de líquidos se monitoreó mediante mediciones cada 12 horas del peso corporal, la presión arterial, la glucemia, la producción de orina y la gravedad específica. Se hicieron mediciones de los niveles séricos de sodio, urea y creatinina a las 24 y 48 horas

después del inicio de los líquidos. Este estudio obtuvo una calificación de bajo riesgo de sesgos.

El experimento clínico desarrollado por Tanigasalam y col., (2018) (8) realizado en la India, incluyó 78 lactantes (39 en cada grupo de comparación) con encefalopatía de moderada a grave según los criterios de Sarnat modificados. La ingesta real de líquidos, incluyendo el volumen de líquido de mantenimiento, inotrópicos y otros fármacos, se controló cada 8 horas y las velocidades de infusión se ajustaron en función de la ingesta objetivo, la cual se modificó en caso de insuficiencia renal, síndrome de secreción inadecuada de hormona diurética (SIADH), hipoglucemia, shock u otras afecciones clínicas. Este estudio obtuvo una calificación de bajo riesgo de sesgos.

El estudio de cohorte retrospectiva desarrollado por La Haye-Caty y col., (2019)(7) incluyó 202 lactantes (90 en el grupo de intervención (FR) y 112 en el grupo control (FL)) con encefalopatía moderada o severa indicada por un examen neurológico anormal y/o un electroencefalograma de amplitud integrada y tratados con hipotermia. En el grupo de expuestos se restringió sistemáticamente la administración de líquidos intravenosos durante hipotermia con una ingesta mínima de sodio y en caso de hiponatremia, se restringe más la administración de líquidos totales y no se añade sodio. El grupo control inicio sistemáticamente la FL al ingreso, con un incremento diario progresivo, adicionalmente administraron sodio de acuerdo con los niveles de natremia. Este estudio obtuvo una calificación de riesgo de sesgos poco claro (presentó problemas por identificación y control de factores de confusión).

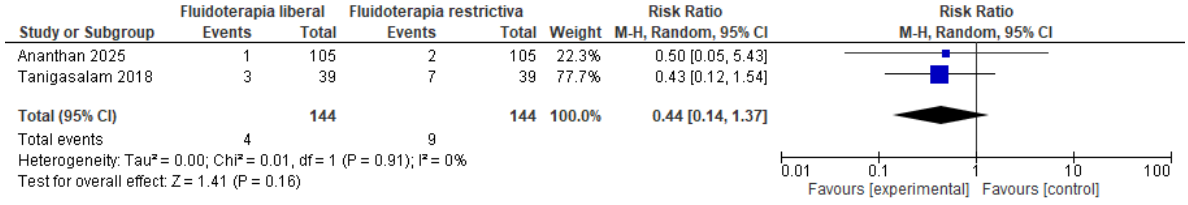
**Desenlace 1: mortalidad**

- Evidencia de estudios experimentales

Se reportó un porcentaje de mortalidad del 2,8 % (4 de 144 recién nacidos tratados con FL) en comparación con 6,3 % en el grupo de FR (9 casos de 144) evidenciándose que la FL genera 35 casos menos de mortalidad por cada 1 000 recién nacidos tratados con esta intervención.

La estimación agrupada para este desenlace no mostró diferencias en términos de mortalidad neonatal entre los grupos (RR: 0,44; IC 95 %: 0,14 a 1,37; $I^2$: 0 %; n = 288; *p* = 0,16), (Ver Figura 6-1)Figura 6-1 Forest plot de comparación del efecto de la fluidoterapia liberal en comparación con restrictiva en mortalidad neonatal, sin embargo, se evidencia una tendencia hacia una reducción de la mortalidad con el uso de la FL lo cual puede ser clínicamente relevante. La certeza de la evidencia para este desenlace fue moderada principalmente por problemas de imprecisión.

Figura 6-1 Forest plot de comparación del efecto de la fluidoterapia liberal en comparación con restrictiva en mortalidad neonatal




*Fuente: elaborado por el GDG a partir de los datos reportados por La RSL de Rath y Col.* (9).

- Evidencia de estudios observacionales

El estudio de La haye-Caty y col., (2019)(9) reportó un porcentaje de mortalidad del 11,6 % (13 de 112 recién nacidos tratados con FL) en comparación con 17,8 % en el grupo de FR (16 casos de 90) evidenciándose que la FL genera 62 casos menos de mortalidad por cada 1 000 recién nacidos tratados con esta intervención.

El estimador agrupado no reportó una diferencia entre los grupos de comparación para este desenlace (RR: 0,65; IC 95 %: 0,33 a 1,29), sin embargo, se observa una posible reducción de casos de mortalidad con el uso de la FL lo cual puede ser clínicamente relevante, esto concuerda con lo identificado por los ECAs. La certeza de la evidencia para este desenlace fue baja por presencia de riesgos de sesgos e imprecisión.

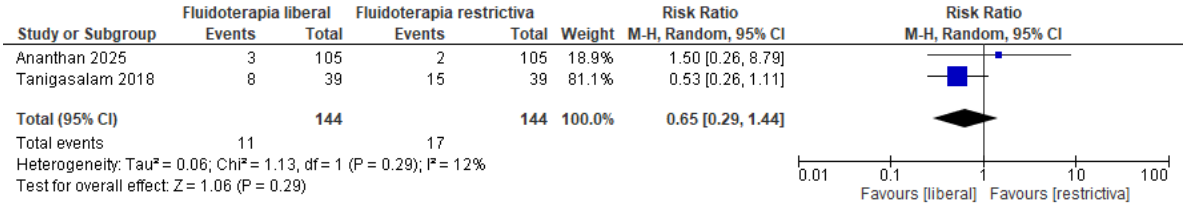
**Desenlace 2: lesión renal aguda (proxy de falla renal reportado en los estudios con LRA según criterios de KDIGO neonatal modificados)**

- Evidencia de estudios experimentales

El metaanálisis de ECAs (Ananthan y col., (2025)(8) y Tanigasalam y col., (2018)(10)) incluyó 144 neonato en cada brazo de comparación, en el grupo de intervención (FL) 11 pacientes tuvieron el evento en comparación con 17 del grupo control (FR). Se reportó un porcentaje de lesión renal aguda del 7,6 % en el grupo FL en comparación con 11,8 % en el grupo de FR evidenciándose que la FL genera 41 casos menos de lesión renal por cada 1 000 recién nacidos tratados con esta intervención.

La estimación agrupada no mostró diferencias en términos de lesión renal aguda (RR: 0,65; IC 95 %: 0,29 a 1,44; I²: 12 %; n = 288; *p* = 0,29). (ver Figura 6-2), sin embargo, la dirección del efecto sugiere una reducción de casos de lesión renal aguada con el uso de la FL lo cual puede ser clínicamente relevante. La certeza de la evidencia para este desenlace fue muy baja por problemas de inconsistencia, evidencia indirecta (se reportan resultados en torno a lesión renal y no a falla renal) e imprecisión.

Figura 6-2. Forest plot de comparación del efecto de la fluidoterapia liberal en comparación con restrictiva en lesión renal aguda




*Fuente: elaborado por el GDG a partir de los datos reportados por La RSL de Rath y Col.* (9).

- Evidencia de estudios observacionales

****El estudio de La haye-Caty y col., (2019) (9) reportó reportó un porcentaje de lesión renal aguda del 4,5 % (5 de 112 recién nacidos tratados con FL) en comparación con 13,3 % en el grupo de FR (12 casos de 90) evidenciándose que la FL genera 89 casos menos de lesión renal por cada 1000 recién nacidos tratados con esta intervención. La estimación agrupada mostró una disminución del riesgo de lesión renal aguda en el grupo tratado con FL (RR: 0,33; IC 95 %: 0,12 a 0,92), evidenciando que la FL tiene un mejor perfil de seguridad respecto a la FL ya que genera menos casos de lesión renal aguda. La certeza de la

evidencia es baja, se identificaron algunos problemas de riesgos de sesgos, evidencia indirecta (se reportan resultados en torno a lesión renal y no a falla renal) e imprecisión, sin embargo, el estudio reporta una fuerte asociación.

***Solo los recién nacidos del grupo con restricción desarrollaron estadios 2–3 de AKI.*
***El estudio reporta que, en el seguimiento inhospitalario, los valores de creatinina disminuyeron progresivamente entre los días 1 y 4 de vida, sin embargo, el estudio no aporta evidencia sobre si esta lesión fue transitoria para la totalidad de la población con el desenlace o para una proporción determinada.*

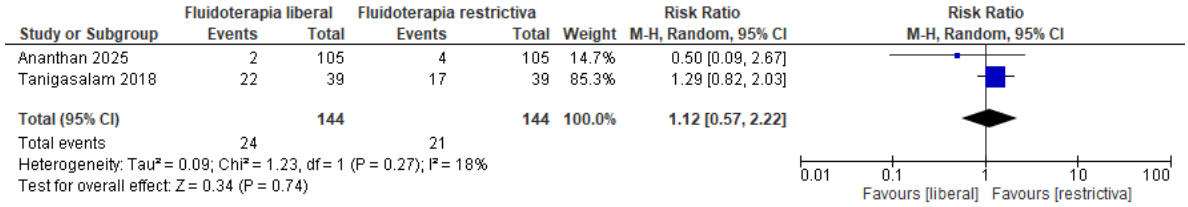
**Desenlace 3: hiponatremia**

- Evidencia de estudios experimentales

El metaanálisis de ECAs (Ananthan y col., (2025) (8) y Tanigasalam y col., (2018) (10)) incluyó 144 lactantes en cada brazo de comparación, en el grupo de intervención 24 pacientes tuvieron el evento en comparación con 21 del grupo control, se reportó un porcentaje de hiponatremia del 16,7 % en comparación con 14,6 % en el grupo de FR evidenciándose que la FL genera 18 casos más de hiponatremia por cada 1 000 recién nacidos tratados con esta intervención. La estimación agrupada no muestra una diferencia en el riesgo de hiponatremia entre los grupos (RR: 1,12; IC 95 %: 0,57 a 2,22; $I^2$: 18 %; n= 288; $p$ = 0,74) (ver

Figura 6-3), sin embargo, se evidencia un patrón de aumento de casos de hiponatremia con el uso de la FL. La certeza de la evidencia para este desenlace fue baja por problemas de inconsistencia e imprecisión.

Figura 6-3. Forest plot de comparación del efecto de la fluidoterapia liberal en comparación con restrictiva en hiponatremia




*Fuente: elaborado por el GDG a partir de los datos reportados por La RSL de Rath y Col.* (9).

- Evidencia de estudios observacionales

El estudio de La haye-Caty y col., (2019) (9) reportó un porcentaje de hiponatremia del 94,6 % (106 de 112 recién nacidos tratados con FL) en comparación con 98,9 % en el grupo de FR (89 casos de 90) evidenciándose que la FL genera 40 casos menos de hiponatremia por cada 1 000 recién nacidos tratados con esta intervención. En términos del estimador agrupado, este estudio tampoco reportó una diferencia entre los grupos (RR: 0,96; IC 95 %: 0,91 a 1,01), sin embargo, parece existir un aumento de casos de hiponatremia con el uso de la FL, lo cual concuerda con lo reportado por los ECAS. La certeza de la evidencia de este desenlace es moderada.

**Desenlace 4: edema cerebral**

No se identificó evidencia para este desenlace; sin embargo, el equipo clínico del grupo desarrollador consideró que el desenlace de anormalidades en el neurodesarrollo al alta puede ser un desenlace que aporte de manera relevante para la interpretación de la evidencia disponible, por lo tanto, aunque este desenlace no se consideró dentro de la priorización de la pregunta, se reporta

para fortalecer el proceso de generación de la recomendación para esta pregunta.

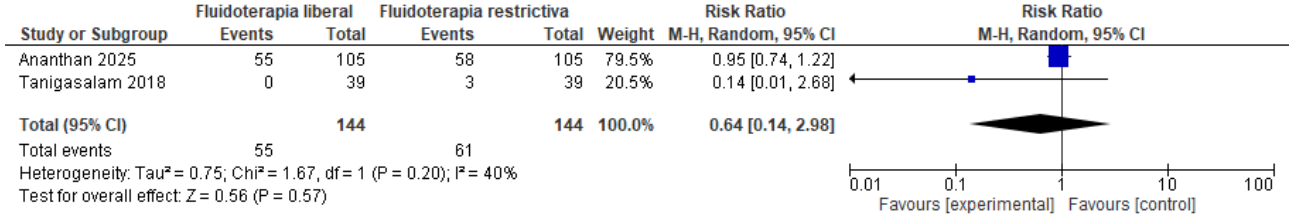
**Desenlace 5: anormalidades en el neurodesarrollo a la alta clínica**

- Evidencia de estudios experimentales

Los estudios de Ananthan y col., (2025) (8) y Tanigasalam y col., (2018) (10) reportaron un porcentaje de anormalidades del neurodesarrollo del 38,2 % (55 de 144 recién nacidos tratados con FL) en comparación con 42,4 % en el grupo de FR (61 casos de 144) evidenciándose que la FL genera 153 casos menos de mortalidad por cada 1 000 recién nacidos tratados con esta intervención.

La estimación agrupada no muestra una diferencia en el riesgo de anormalidades en el neurodesarrollo al alta hospitalaria entre los grupos (RR: 0,64; IC 95 %: 0,14 a 2,98; $I^2$: 18 %; n= 288; *p* = 0,74), sin embargo, los resultados muestran una tendencia a la reducción de casos de mortalidad con la FL, (ver Figura 6-4). La certeza de la evidencia para este desenlace fue baja por problemas de evidencia indirecta e imprecisión.

Figura 6-4. Forest plot de comparación del efecto de la fluidoterapia liberal en comparación con restrictiva en anormalidades en el neurodesarrollo al alta hospitalaria




*Fuente: elaborado por el GDG a partir de los datos reportados por La RSL de Rath y Col.* (9).

Para los desenlaces de balance hídrico no se identificó evidencia.

### 6.6.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

La evidencia que sustenta los dominios EtD fue recopilada a partir de múltiples fuentes complementarias. En primer lugar, se utilizó la revisión sistemática realizada para dar respuesta a la pregunta específica de investigación (Anexo 13). Adicionalmente, se llevó a cabo una revisión complementaria de factores contextuales relevantes para la toma de decisiones (Anexo 19). Esta información se integró con la evidencia aportada por los expertos clínicos, así como con datos procedentes de bases de datos nacionales, en particular las bases del INVIMA (Anexo 20), con el fin de asegurar una valoración integral, contextualizada y pertinente de los dominios EtD.

#### 6.6.5.1 Efectos deseables

En los efectos deseables del uso de la FL se identificó:

- Reducción en el número de casos de mortalidad: de 3,5 a 6,2 %.
- Reducción en el número de casos de lesión renal aguda: de 4,1 a 8,9 %.

Reducción en el número de casos de Anormalidad en el neurodesarrollo a la alta clínica: de 15,3 %.

#### 6.6.5.2 Efectos no deseables

La evidencia reportada por los ECAS mostró un RR de 1,12 (IC 95 %: 0,57 a 2,22) para hiponatremia con el uso de la FL(8,10), generando un 1,8 % más de casos de hiponatremia que la FR. Ninguno de los estudios incluidos en esta RS reportó otros efectos no deseados asociados con la FL.

Los efectos no deseados parecen ser más frecuentes o potencialmente más relevantes en la FR, mientras que la evidencia disponible no sugiere otros perjuicios atribuibles a la FL (9).

#### 6.6.5.3 Balance riesgo-beneficio

La evidencia identificada en los ECAS no mostró diferencias entre el uso de la FL en comparación con la FR en relación con los desenlaces evaluados (8,10). No obstante, el estudio observacional reportó una menor incidencia de lesión renal en el grupo tratado con la FL (9).

En contraste, los resultados absolutos de estos estudios reportan un efecto con tendencia a favorecer el uso de la FL, mostrando un menor número de casos de mortalidad, lesión renal aguda y anormalidades en el neurodesarrollo a la alta clínica, lo cual podría ser clínicamente relevante y justificar una recomendación con algunas consideraciones hacia el uso de la FL en el contexto colombiano. A partir de estos hallazgos, se puede concluir que el balance de riesgo beneficio favorece el uso de la FL.

En términos de efectos deseados la FL muestra resultados favorables en relación con:

- Reducción del número de casos de mortalidad (un punto a favor de la FL +1)
- Reducción del número de casos de lesión renal aguda (un punto a favor de la FL +1)
- Reducción del número de casos de anormalidades en el neurodesarrollo (un punto a favor de la FL +1)

En términos de efectos no deseados la FL muestra resultados desfavorables en relación con:

- Aumento del número de casos de hiponatremia (un punto en contra de la FL -1)

Beneficio neto: 3 puntos a favor de la FL en comparación con 1 punto en contra = +2 a favor de la FL.

#### 6.6.5.4 Certeza global de la evidencia

Certeza global de la evidencia muy baja con problemas de riesgos de sesgos principalmente en el estudio de cohorte, problemas de imprecisión por intervalos de confianza amplios, evidencia indirecta para el desenlace de falla renal, e inconsistencia para los desenlaces de hiponatremia y lesión renal aguda.

#### 6.6.5.5 Valores y preferencias

No se identifica evidencia relacionada con los valores y preferencias de pacientes o familiares de lactantes con asfixia perinatal respecto a la fluidoterapia de manejo durante su atención hospitalaria.

#### 6.6.5.6 Recursos (costos) requeridos

No se identificó evidencia directa para este ítem. Sin embargo, la evidencia indirecta se identificó que la población de interés (recién nacidos con asfixia perinatal y EHI), es principalmente atendida en Unidades de alta complejidad, lo cual representa un costo elevado para para la atención en salud, el estudio de

Tanigasalam y col., (2018)(8) reportó que la mediana de estancia hospitalaria de estos pacientes fue de 8 días para ambos grupos, lo que permite concluir que la implementación de la intervención no prolonga la estancia hospitalaria.

#### 6.6.5.7 Certeza en la evidencia de los recursos requeridos

No se identificaron estudios con evidencia directa para evaluar los recursos requeridos para la implementación de la FL.

#### 6.6.5.8 Costo efectividad

No se identificaron estudios de costo-efectividad para esta intervención.

#### 6.6.5.9 Equidad

No se identificó evidencia en relación con la equidad en el acceso a la intervención (FL).

#### 6.6.5.10 Aceptabilidad

No se identificó evidencia en relación con la aceptabilidad. Sin embargo, los expertos clínicos del grupo desarrollador mencionan que, contar con un poco más de flexibilidad en la administración de líquidos en esta población, sin que aumenten los riesgos, es altamente aceptado.

### 6.6.5.11 Factibilidad

No se identificó evidencia en relación con la factibilidad, sin embargo, los expertos clínicos del grupo desarrollador mencionan que la administración de líquidos endovenosos es una práctica clínica habitual en la atención de pacientes principalmente hospitalizados, lo cual la hace ampliamente factible en las Unidades de Cuidado Intensivo. Esta intervención ya se implementa en la práctica clínica y se encuentra cubierta por el sistema de salud con el CUP 991801.

### 6.6.6 Referencias

1. Tomar DV, Rai DR, Singh DDK. Fluid restriction in term neonates with moderate to severe perinatal asphyxia: A randomised controlled trial. Pediatr Rev Int J Pediatr Res [Internet]. 31 de agosto de 2018 [citado 22 de julio de 2025];5(8):413-8. Disponible en: https://pediatrics.medresearch.in/index.php/ijpr/article/view/415

2. Kecskes Z, Healy G, Jensen A. Fluid restriction for term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy following perinatal asphyxia. Cochrane Neonatal Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 20 de julio de 2005 [citado 20 de julio de 2025]; Disponible en: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004337.pub2

3. Tanigasalam V, Plakkal N, Vishnu Bhat B, Chinnakali P. Does fluid restriction improve outcomes in infants with hypoxic ischemic encephalopathy? A pilot randomized controlled trial. J Perinatol [Internet]. noviembre de 2018 [citado 20 de julio de 2025];38(11):1512-7. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41372-018-0223-7

4. Bachu S, Hariharan G. Does fluid balance affect neurodevelopmental outcomes in hypoxic-ischaemic encephalopathy? Acta Paediatr [Internet]. noviembre de 2021 [citado 20 de julio de 2025];110(11):3140-1. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.15992

5. Garcia-Alix A, Arnaez J, Arca G, Martinez-Biarge M. Hypoxic-ischaemic encephalopathy code: A systematic review for resource-limited settings. An Pediatría Engl Ed [Internet]. 1 de abril de 2024 [citado 1 de agosto de 2025];100(4):275-86. Disponible en: http://analesdepediatria.org/en-hypoxic-ischaemic-encephalopathy-code-a-systematic-articulo-S2341287924001170

6. Nationl Neonatology Forum. Manual on therapeutic hypothermia for perinatal asphyxia. NNF Publications; 2017. 99 p.

7. Wilms H, Mittal A, Haydock MD, Van Den Heever M, Devaud M, Windsor JA. A systematic review of goal directed fluid therapy: Rating of evidence for goals and monitoring methods. J Crit Care [Internet]. abril de 2014 [citado 3 de diciembre de 2025];29(2):204-9. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944113003997

8. Ananthan A, Balasubramanian H, Nanavati R, Raghavendra P. Fluid restriction for term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy following perinatal asphyxia—a randomized controlled trial. J Trop Pediatr [Internet]. 5 de febrero de 2025 [citado 8 de septiembre de 2025];71(2):fmaf009. Disponible en: https://academic.oup.com/tropej/article/doi/10.1093/tropej/fmaf009/8030409

9. La Haye-Caty N, Barbosa Vargas S, Maluorni J, Rampakakis E, Zappitelli M, Wintermark P. Impact of restricting fluid and sodium intake in term asphyxiated newborns treated with hypothermia. J Matern Fetal Neonatal Med [Internet]. 17 de octubre de 2020 [citado 8 de septiembre de 2025];33(20):3521-8. Disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2019.1578747

10. Tanigasalam V, Plakkal N, Vishnu Bhat B, Chinnakali P. Does fluid restriction improve outcomes in infants with hypoxic ischemic encephalopathy? A pilot randomized controlled trial. J Perinatol [Internet]. noviembre de 2018 [citado 8 de septiembre de 2025];38(11):1512-7. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41372-018-0223-7

11. Rath S, Khan A, Khadim S, Alam U, Junaid M, Khan H, et al. Fluid Restriction en comparación con Normal Fluids in Infants With Hypoxic–Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Ther. julio de 2025;32(4):e396-9.

## 6.7 Pregunta clínica 11

¿Se debería iniciar la hipotermia terapéutica (HT) entre las 6-12 horas de vida, en comparación con el inicio antes de las 6 horas de vida o sin hipotermia, para reducir la mortalidad y las secuelas neurológicas en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica?

### 6.7.1 Antecedentes

La HT tiene como objetivo reducir la temperatura de las estructuras vulnerables profundas del cerebro, como los ganglios basales, a un rango entre de 32 °C a 34 °C (1). Existen varios mecanismos postulados mediante los cuales la hipotermia podría ejercer un efecto neuro protector (1). La hipotermia puede modificar la apoptosis celular, favoreciendo la supervivencia celular. En modelos animales con cerdos neonatales, doce horas de hipotermia leve posterior a la reanimación redujeron significativamente el número de células apoptóticas, pero no el de células necróticas (1). Asimismo, la hipotermia puede proteger a las neuronas al disminuir la tasa metabólica cerebral, atenuar la liberación de aminoácidos excitatorios (glutamato, dopamina), mejorar la captación de glutamato deteriorada por la isquemia y reducir la producción de óxido nítrico y radicales libres tóxicos (1).

Diversos modelos experimentales en animales a término y prematuros han demostrado que una reducción de la temperatura cerebral de 2 °C a 3 °C inmediatamente después de una injuria hipóxico-isquémica disminuye el gasto energético, mejora el desempeño en pruebas funcionales posteriores, reduce la pérdida neuronal histológica o una combinación de estos efectos (1).

La HT sistémica es el tratamiento estándar para recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) moderada a grave (2). La evidencia preclínica y clínica indica que la eficacia neuro protectora de la hipotermia depende fundamentalmente de la oportunidad con que se administre, ya que el retraso en el inicio podría disminuir su potencial beneficio (2). Sin embargo, incluso con la aplicación temprana de este tratamiento, persiste un riesgo considerable de mortalidad y secuelas, lo cual plantea desafíos adicionales en poblaciones vulnerables y en centros hospitalarios de recursos limitados. La temporalidad, por tanto, es un factor crítico en la optimización del pronóstico neurológico de los recién nacidos con EHI (2).

La versión anterior de esta guía de práctica clínica ya incluía evidencia que respalda el uso de la HT como intervención eficaz en recién nacidos con EHI moderada a severa. Sin embargo, no se especificaba el impacto del tiempo de inicio de esta terapia sobre los desenlaces clínicos. Diversos estudios han señalado que la hipotermia es más efectiva cuando se inicia dentro de las primeras seis horas de vida, lo que coincide con el periodo durante el cual los procesos fisiopatológicos secundarios del daño hipóxico-isquémico aún podrían ser modulados. No obstante, aún persiste incertidumbre sobre si iniciar hipotermia más allá de este umbral de tiempo podría ofrecer beneficios comparables en términos de mortalidad, eventos adversos y alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo (3,4).

Además, existe un desafío operativo y logístico relevante asociado con el inicio temprano de la hipotermia. Para lograrlo, es necesario contar con una red de atención neonatal altamente coordinada, que incluya la remisión oportuna desde centros de menor complejidad, la disponibilidad de camas en Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN), y el acceso a equipos específicos de hipotermia y monitoreo continúo especializado. Estas condiciones pueden no

estar garantizadas en todos los contextos clínicos, especialmente en regiones con limitaciones de recursos (5).

Por estas razones, se considera fundamental incluir en esta actualización de la GPC una nueva pregunta orientada a evaluar si el inicio de la HT antes de las seis horas de vida, comparado con su inicio posterior a ese periodo, tiene un impacto diferencial en los desenlaces de mortalidad neonatal, eventos adversos relacionados con la intervención, y alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo. La respuesta a esta pregunta permitirá orientar de manera más precisa la toma de decisiones clínicas y la planeación de recursos en los distintos niveles del sistema de salud, asegurando una atención basada en la mejor evidencia disponible y en criterios de costo-efectividad y equidad.

### 6.7.2 Recomendaciones pregunta 11

Las recomendaciones marcadas con una llave (🔑) son las recomendaciones consideradas prioritarias para el proceso de implementación.

🔑**Recomendación 15:**

Se recomienda el uso de hipotermia terapéutica (antes de las 6 horas de vida), en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o grave, para evitar la mortalidad y discapacidad motora a los 18 meses de vida.

**Certeza en la evidencia:** Moderada ⊕⊕⊕◯
**Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor

**Justificación**

La Asfixia Perinatal (AP) se define bioquímicamente como una alteración en el intercambio gaseoso a causa de la interrupción del flujo sanguíneo placentario durante el parto, lo que resulta en hipoxemia, hipercapnia y acidosis metabólica, aumentando la probabilidad de secuelas neurológicas adversas. En términos clínicos, se manifiesta como la incapacidad de iniciar o sostener la respiración natural al nacer. La Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (EHI) es el trastorno neurológico que resulta de la AP, provocada por la mezcla de hipoxia e isquemia cerebral. Su severidad se determina de acuerdo a los criterios de Sarnat revisados y validados hasta 2024 (6,7).

De acuerdo con el consenso colombiano de expertos de la Asociación Colombiana de Neonatología (ASCON) (2021), la incidencia de la AP severa se estima entre 5 y 7 por cada 1 000 nacidos vivos, mientras que la EHI afecta entre 1,0 y 1,5 por cada 1 000 nacidos vivos. La mortalidad neonatal por EHI es del 15 y 20 % aproximadamente, y una cuarta parte de los sobrevivientes presentan algún grado de discapacidad (8).

Un avance significativo llegó en la primera década del siglo XXI con la hipotermia terapéutica (HT), que reduce en un 25% la mortalidad o discapacidad a los 18 meses (Número Necesario a Tratar = 7) (9). Sin embargo, persisten desafíos en su implementación, especialmente en regiones en donde el acceso oportuno y la capacitación del personal son limitantes (10)

La (HT) es la intervención estándar para reducir el daño cerebral secundario en las primeras horas de vida. El panel consideró que el tiempo de inicio de la HT es un problema en nuestro país, teniendo en cuenta los partos en zonas

alejadas de centros hospitalarios de referencia que cuentan con los equipos necesarios para iniciarlo antes de las 6 horas, o el diagnóstico de asfixia perinatal luego de ese tiempo.

La evidencia proveniente de 18 ensayos clínicos aleatorizados (4,11–27) en donde se muestra que, en aquellos pacientes en los cuáles se les ofrece HT después de 6 horas de vida, se reduce la mortalidad en hasta 5,7 pacientes menos por cada 100 pacientes (IC 95 % desde 10 pacientes menos hasta 2,7 más) comparado con aquellos a quienes no se les ofrece HT (26,27), superando el umbral clínico importante que se estableció por consenso del panel de 5 pacientes por cada 100. Para el desenlace combinado de mortalidad o discapacidad neurológica grave, un ensayo clínico (4) mostró que el inicio de la HT luego de las 6 horas de vida puede producirlo en 5 de 100 pacientes (desde 12 menos hasta 78 más) comparando con aquellos pacientes en quienes se inicia antes de las 6 horas de vida. Sin embargo, al mirar la comparación entre ofrecer HT comparado con no ofrecer HT, el desenlace combinado entre mortalidad o discapacidad, supera el umbral establecido mediante consenso por el panel de 5 pacientes por cada 100, tanto en la comparación de HT en comparación con no HT antes de 6 horas (10,8 pacientes menos por cada 100, pasando desde 15,3 menos hasta 5,7 menos) (11,17–19,22,23) como para la comparación de HT en comparación con no HT iniciada luego de 6 horas (3,6 pacientes menos por cada 100, pasando desde 13,4 menos hasta 13,4 más) (27), por lo que los eventos deseados son moderados.

La certeza global de la evidencia es moderada para mortalidad, discapacidad, y eventos adversos menos frecuentes en la comparación entre ofrecer HT comparado con no ofrecer HT teniendo en cuenta el riesgo serio de sesgos de los estudios.

Los efectos no deseables asociados con la terapia, como cambios en la piel (17,23), convulsiones (11,13,19–21), ceguera (11,18–21,23), alteración en la audición (11,13,19–23), arritmia (17,19,22,23), bradicardia (13,16), e hipoglicemia (16,17,19), son generalmente predecibles, manejables y de baja magnitud, y no superan los beneficios esperados, por lo que el panel en consenso decidió que el balance entre riesgos y beneficios favorece iniciar HT en comparación con no iniciarlo.

Según el consenso del panel, para las familias y cuidadores se valoran altamente intervenciones que puedan mejorar el pronóstico neurológico y están dispuestos a aceptar los riesgos asociados, por lo que la variabilidad en valores y preferencias es baja.

Sobre los costos de la HT, no se identificaron estudios y la información proviene de razonamiento del panel. Para implementar la HT en neonatos se necesitan equipos para enfriamiento corporal total como mantas refrescantes, almohadillas o colchones de agua controlados con sondas de temperatura rectal o esofágica, junto con monitores para signos vitales y un sistema de ventilación mecánica. Los recursos incluyen también la preparación de personal capacitado, la disponibilidad de un EEGa (electroencefalograma) para monitoreo neurológico y la infraestructura de una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

Ofrecer HT comparado con no ofrecerla, según el consenso del panel, pudiera mejorar la equidad en condiciones en donde el inicio de la hipotermia antes de las 6 horas no esté disponible, con lo cual se pudieran beneficiar aquellos pacientes que nazcan en zonas alejadas de centros de salud de referencia.

Según el consenso del panel, para los principales interesados, la intervención (iniciar hipotermia en comparación con no iniciarla) pudiera ser aceptable en condiciones en donde el inicio de la hipotermia antes de las 6 horas no está disponible. Así mismo, el panel decidió en consenso que el inicio de la pudiera ser factible y sostenible.

En síntesis, el panel consideró que existe un balance favorable, con beneficios clínicos importantes y daños manejables, y una certeza global moderada. Por estas razones, se emite recomendación fuerte a favor sobre el uso de HT (antes de las 6 horas de vida), en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa, para evitar la mortalidad y discapacidad motora a los 18 meses de vida.

| **Dominio EtD** | **Juicios** |
|---|---|
| Problema prioritario | Sí |
| Efectos deseables | Moderados |
| Efectos no deseables | Triviales |
| Certeza en la evidencia | Moderada |
| Valores y preferencias | No importante incertidumbre o variabilidad |
| Balance de efectos | Favorece la intervención |
| Recursos requeridos | Costos y ahorros negligibles. |
| Certeza en la evidencia del uso de recursos | No se incluyeron estudios. |
| Costo-efectividad | No se incluyeron estudios |
| Equidad | Incrementada |
| Aceptabilidad | Probablemente sí |
| Factibilidad | Sí |

**Recomendación 16:**

Se sugiere el uso de HT entre 6 a 12 horas (hipotermia tardía), en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o grave, en escenarios en donde no se pueda iniciar antes de las 6 horas.

**Certeza en la evidencia**: Baja ⊕⊕◯◯
**Fuerza de la recomendación:** Condicional a favor

**Consideraciones adicionales:**

- Estos escenarios deben ser críticos, en donde no haya posibilidad de iniciarla antes de 6 horas.
- Se debe iniciar y transportar en hipotermia pasiva mientras se inicia la HT tardía.
- Se debe tener en cuenta la alta incertidumbre respecto a los beneficios de la hipotermia después de las 6 horas comparado con iniciarla antes de las 6 horas.
- Esta opción se debe considerar si hay disponibilidad de un centro especializado en el cual se pueda iniciar el protocolo de hipotermia tardía.
- No hay criterios de selección claros para determinar si se inicia la HT antes o después de las 6 horas.

**Justificación**

La AP se define bioquímicamente como una alteración en el intercambio gaseoso a causa de la interrupción del flujo sanguíneo placentario durante el parto, lo que resulta en hipoxemia, hipercapnia y acidosis metabólica, aumentando la probabilidad de secuelas neurológicas adversas. En términos

clínicos, se manifiesta como la incapacidad de iniciar o sostener la respiración natural al nacer. La Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (EHI) es el trastorno neurológico que resulta de la AP, provocada por la mezcla de hipoxia e isquemia cerebral. Su severidad se determina de acuerdo a los criterios de Sarnat revisados y validados hasta 2024 (6,7).

De acuerdo con el consenso colombiano de expertos de la Asociación Colombiana de Neonatología (ASCON) (2021), la incidencia de la AP severa se estima entre 5 y 7 por cada 1 000 nacidos vivos, mientras que la EHI afecta entre 1,0 y 1,5 por cada 1 000 nacidos vivos. La mortalidad neonatal por EHI es del 15 y 20% aproximadamente, y una cuarta parte de los sobrevivientes presentan algún grado de discapacidad (8).

Un avance significativo llegó en la primera década del siglo XXI con la hipotermia terapéutica (HT), que reduce en un 25 % la mortalidad o discapacidad a los 18 meses (Número Necesario a Tratar = 7) (9). Sin embargo, persisten desafíos en su implementación, especialmente en regiones en donde el acceso oportuno y la capacitación del personal son limitantes (10)

La (HT) es la intervención estándar para reducir el daño cerebral secundario en las primeras horas de vida. El panel consideró que el tiempo de inicio de la HT es un problema en nuestro país, teniendo en cuenta los partos en zonas alejadas de centros hospitalarios de referencia que cuentan con los equipos necesarios para iniciarlo antes de las 6 horas, o el diagnóstico de asfixia perinatal luego de ese tiempo.

La evidencia proveniente de 18 ensayos clínicos aleatorizados (4,11–27) en donde se muestra que, en aquellos pacientes en los cuáles se les ofrece HT después de 6 horas de vida, se reduce la mortalidad en hasta 5,7 pacientes

menos por cada 100 pacientes (IC 95 % desde 10 pacientes menos hasta 2,7 más) comparado con aquellos a quienes no se les ofrece HT (26,27), superando el umbral clínico importante que se estableció por consenso del panel de 5 pacientes por cada 100. Para el desenlace combinado de mortalidad o discapacidad neurológica grave, un ensayo clínico (4) mostró que el inicio de la HT luego de las 6 horas de vida puede producirlo en 5 de 100 pacientes (desde 12 menos hasta 78 más) comparando con aquellos pacientes en quienes se inicia antes de las 6 horas de vida. Sin embargo, al mirar la comparación entre ofrecer HT comparado con no ofrecer HT, el desenlace combinado entre mortalidad o discapacidad, supera el umbral establecido mediante consenso por el panel de 5 pacientes por cada 100, tanto en la comparación de HT en comparación con no HT antes de 6 horas (10,8 pacientes menos por cada 100, pasando desde 15,3 menos hasta 5,7 menos) (11,17–19,22,23) como para la comparación de HT en comparación con no HT iniciada luego de 6 horas (3,6 pacientes menos por cada 100, pasando desde 13,4 menos hasta 13,4 más) (27), por lo que los eventos deseados son moderados.

La certeza global de la evidencia es baja para mortalidad, discapacidad, y eventos adversos menos frecuentes, teniendo en cuenta el riesgo de sesgos de los estudios, preocupaciones serias sobre inconsistencia, imprecisión, y la alta incertidumbre respecto a los beneficios de la HT después de las 6 horas.

Los efectos no deseables asociados con la terapia, como cambios en la piel (17,23), convulsiones (11,13,19–21), ceguera (11,18–21,23), alteración en la audición (11,13,19–23), arritmia (17,19,22,23), bradicardia (13,16), e hipoglicemia (16,17,19), son generalmente predecibles, manejables y de baja magnitud, y no superan los beneficios esperados, por lo que el panel en consenso decidió que el balance entre riesgos y beneficios favorece iniciar HT

en comparación con no iniciarlo, en especial en escenarios en donde no se pueda iniciar antes de las 6 horas de vida. Esta opción se debe considerar si hay disponibilidad de un centro especializado en el cual se pueda iniciar el protocolo de hipotermia tardía.

Según el consenso del panel, para las familias y cuidadores se valoran altamente intervenciones que puedan mejorar el pronóstico neurológico y están dispuestos a aceptar los riesgos asociados, por lo que la variabilidad en valores y preferencias es baja.

Desde la perspectiva de recursos, el panel decidió en consenso que el tiempo de inicio de la HT no cambia los recursos necesarios (como mantas refrescantes, almohadillas o colchones de agua controlados con sondas de temperatura rectal o esofágica, junto con monitores para signos vitales y un sistema de ventilación mecánica); sin embargo, se considera costo-efectiva debido a la magnitud del beneficio clínico y a la reducción potencial de discapacidad a largo plazo. Para este dominio, no se identificaron estudios.

Ofrecer HT comparado con no ofrecerla, según el consenso del panel, pudiera mejorar la equidad en condiciones críticas en donde el inicio de la hipotermia antes de las 6 horas no esté disponible, con lo cual se pudieran beneficiar aquellos pacientes que nazcan en zonas alejadas de centros de salud de referencia.

El panel consideró en consenso que la aceptabilidad entre los profesionales es alta y la intervención es factible en instituciones que cuentan con unidades de cuidado intensivo neonatal y protocolos establecidos. Su implementación favorece la equidad, especialmente cuando se garantiza la referencia oportuna de recién nacidos en hipotermia pasiva.

En síntesis, el panel consideró que existe un balance favorable, con beneficios clínicos importantes y daños manejables, y una certeza global baja. Por estas razones, se emite una sugerencia condicional a favor sobre el uso de HT entre 6 a 12 horas (hipotermia tardía), en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico isquémica moderada o severa, en escenarios en donde no se pueda iniciar antes de las 6 horas, teniendo en cuenta que a) estos escenarios deben ser críticos, en donde no haya posibilidad de iniciarla antes de 6 horas, b) se debe iniciar y transportar en hipotermia pasiva mientras se inicia la HT tardía, c) se debe tener en cuenta la alta incertidumbre respecto a los beneficios de la hipotermia después de las 6 horas comparado con iniciarla antes de las 6 horas, d) esta opción se debe considerar si hay disponibilidad de un centro especializado en el cual se pueda iniciar el protocolo de hipotermia tardía; y e) no hay criterios de selección claros para determinar si se inicia la HT antes o después de las 6 horas.

| **Dominio EtD** | **Juicios** |
|---|---|
| Problema prioritario | Sí |
| Efectos deseables | Moderados |
| Efectos no deseables | Triviales |
| Certeza en la evidencia | Baja |
| Valores y preferencias | No importante incertidumbre o variabilidad |
| Balance de efectos | Probablemente favorece el inicio de HT en comparación con no iniciarla. En escenarios en donde no sea posible iniciarla antes de 6 horas, se favorece iniciarla después de 6 horas |
| Recursos requeridos | Costos y ahorros negligibles |
| Certeza en la evidencia del uso de recursos | No se incluyeron estudios |

| | |
|---|---|
| Costo-efectividad | No se incluyeron estudios |
| Equidad | Incrementada |
| Aceptabilidad | Probablemente sí |
| Factibilidad | Sí |

### 6.7.3 Identificación de la evidencia

En una primera fase se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) en bases de datos electrónicas y fuentes secundarias, identificándose 214 registros. Tras la eliminación de duplicados, se obtuvo un total de 161 artículos. Estos fueron sometidos a un proceso de tamizaje mediante la revisión de títulos y resúmenes, a partir del cual se excluyeron 152 registros. Posteriormente, se evaluó el texto completo de 9 estudios, de los cuales se excluyeron 9 por no cumplir con los criterios de inclusión, quedando finalmente 0 estudios incorporados en la síntesis de la evidencia.

En una segunda fase se efectuó la búsqueda de estudios primarios en bases de datos electrónicas y fuentes secundarias, identificándose 1 558 registros. Tras la depuración de duplicados, se obtuvo un total de 1 424 artículos, los cuales fueron sometidos al proceso de tamizaje (revisión de títulos y resúmenes), excluyéndose 1 394 registros. De esta manera, se seleccionaron 30 estudios para su revisión en texto completo, de los cuales se descartaron 12 por no cumplir con los criterios de inclusión, quedando finalmente 18 estudios incorporados en la síntesis narrativa que se presenta a continuación. La información detallada del proceso se presenta en el Anexo 14.

### 6.7.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

#### 6.7.4.1 Comparación entre hipotermia terapéutica iniciada después de 6 horas de vida comparada con iniciada antes de 6 horas de vida.

Un ensayo clínico realizado por Li y col. (2009) (4) en China con la colaboración de centros en Suecia y Austria, y tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la hipotermia sistémica iniciada dentro de las primeras 10 horas de vida en recién nacidos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o grave. Al hacer una comparación por subgrupos, de los 9 pacientes a los cuales se les inició la HT entre las 6 horas y las 10 horas de vida, tuvieron una tasa de discapacidad moderada a severa y muerte a los 18 meses de 22 % (2/9), comparado con aquellos a los que se les inició la hipotermia antes de las 6 horas de vida que tuvieron una tasa de 17 % (5/29).

**Desenlace 1: mortalidad o discapacidad**

Con un RR de 1,29 (IC 95 %: 0,30 a 5,55) de presentar el desenlace de mortalidad o discapacidad en aquellos pacientes que iniciaron HT luego de las 6 horas de vida comparado con aquellos que lo iniciaron antes de las 6 horas, con un efecto absoluto de 5 pacientes más por cada 100 (desde 12 menos hasta 78 más por cada 100), superando el umbral clínico relevante de 5 pacientes.

La certeza de la evidencia para este desenlace es muy baja debido al riesgo de sesgo serio, la inconsistencia de los resultados debido a que provienen solo de un estudio clínico, y la imprecisión de estos.

#### 6.7.4.2 Inicio de la hipotermia antes de las 6 horas de vida:

Un ensayo clínico de Thayyil y col. (2021) (11), realizado en India, Sri Lanka y Bangladesh, en donde se evaluó la eficacia y seguridad de la HT (33,5 °C durante 72 horas) en recién nacidos a término con encefalopatía neonatal moderada o grave en neonatos de menos de 6 horas de vida, en contextos de ingresos bajos y medios. En una cohorte de 408 neonatos, se compararon los resultados entre aquellos que recibieron hipotermia y los que recibieron cuidados intensivos estándar, con seguimiento hasta los 18 a 22 meses. El estudio no evidenció beneficios neuroprotectores significativos de la hipotermia en términos de reducción de muerte o discapacidad, y reportó una mayor mortalidad en el grupo de hipotermia (42 % en comparación con 31 % con un RR: 1,35; IC 95 %: 1,04 a 1,76, p = 0,022), además de un incremento en eventos adversos como hipotensión (22 % en el grupo de hipotermia comparado con 12 % en grupo control, con RR: 1,84; IC 95 %: 1,17 a 2,88; p = 0,006). Los hallazgos sugieren que, a diferencia de los países de altos ingresos, la HT no debe considerarse una intervención estándar en los países de ingresos bajos - medios, posiblemente debido a diferencias en la fisiopatología del daño cerebral perinatal, el momento de la agresión hipóxico-isquémica y factores contextuales como la nutrición materna y la calidad del cuidado prenatal.

Un ensayo clínico publicado por Catherine y col. (2021) (12) en India, en donde buscaron evaluar el efecto de la HT sobre el resultado en neonatos a término con menos de 6 horas de vida que presentaran encefalopatía hipóxico-isquémica, dividieron a los participantes en dos grupos, tanto de HT como de normotermia, y evaluaron desenlaces como mortalidad y anormalidad neurológica (basado en el examen de *Amiel-Tison*), con un periodo de seguimiento de, o bien 28 días o el alta (lo primero que ocurriera), y a los 18 meses de edad. Incluyeron, 162 participantes, de los cuales 78 estuvieron en el

grupo de hipotermia y 84 en el grupo de normotermia. De los participantes del grupo de hipotermia, 22 (28 %) murieron y 26 (33 %) tuvieron alguna anormalidad neurológica, comparado con 29 (34 %) y 30 (35 %) que los presentaron en el grupo de normotermia. Los autores reportan un RR: 0,82 (IC 95 %: 0,52 a 1,29) y de 0,93 (IC 95 %: 0,61 a 1,43) para muerte y anormalidad neurológica, respectivamente. Concluyen, por tanto, los autores que, en este ensayo, comparado con el grupo de normotermia, la hipotermia tuvo más sobrevivientes y menor anormalidades neurológicas.

Un ensayo clínico publicado por Sinha y col. (2018) (13), realizado en India, buscaba evaluar el efecto del enfriamiento de todo el cuerpo en neonatos asfixiados en el contexto de limitación de recursos. Dividieron a 60 neonatos con asfixia perinatal en dos grupos, 30 de ellos en el grupo de estudio con HT y los otros 30 al grupo control, y los siguieron durante 18 meses, encontrando un examen neurológico mediante la escala DASII normal al finalizar el seguimiento en 70 % de los bebés evaluados en el grupo de hipotermia, comparado con 43 % en el grupo control (p = 0,02). Concluyen, por tanto, que incluso con recursos limitados para el uso de enfriamiento corporal total, se puede mejorar el pronóstico de los neonatos asfixiados.

En un ensayo clínico publicado por Rakesh y col. (2018) (14) en India, evaluaron el efecto terapéutico de la HT en la disfunción miocárdica, incluyeron 120 neonatos a término que tuvieran menos de 6 horas de vida al momento de la aleatorización. Los dividieron en el grupo de HT y en el grupo de normotermia. Para evaluar la disfunción miocárdica utilizaron la medición de Troponina I, encontrando que en el grupo de HT a las 72 horas la media de los valores era de 0,01 ng/mL, mientras que en el grupo de normotermia fue de 0,9 ng/mL (p = <0,00). Así mismo, la mortalidad en el grupo de hipotermia fue de 15 % (9 participantes) comparado con el 26 % (16 participantes) en el grupo de

normotermia (p = > 0,05). Con lo anterior, concluyen los autores, que la HT podría disminuir el daño miocárdico en neonatos con asfixia perinatal.

En un ensayo clínico realizado por Tanigasalam y col. (2016) (15) en India, en donde incluyeron 120 neonatos a término que tuvieran menos de 6 horas de vida y presentaran asfixia perinatal a los cuales asignaron a uno de dos grupos a) HT o b) tratamiento convencional, en donde querían evaluar si la HT reduce la incidencia de Lesión Renal Aguda (LRA). Encontraron que, en el grupo de la HT la incidencia de LRA fue del 32 % (19/60) comparado con el 60 % (36/60) de incidencia en el grupo de tratamiento estándar (p < 0,05).

En Inda, Joy y col. (2013) (16) también publicaron un ensayo clínico aleatorizado en donde pretendía evaluar en recién nacidos a término con asfixia perinatal de menos de 6 horas de vida, el efecto de la HT sobre el estrés oxidativo y el resultado neurológico al alta. Los neonatos fueron aleatorizados entre el grupo de HT o el grupo de normotermia e incluyeron a 116 participantes con 58 en cada uno de los dos grupos. Dentro de los desenlaces evaluados estuvieron la incidencia de convulsiones en donde en el grupo de HT se presentó en 1,52 ± 0,13 y en el grupo de normotermia en 3,16 ± 0,18 (p = 0,001), muerte con solo 1 participante (1,72 %) en el grupo de hipotermia comparado con 4 (6,89 %) en el grupo control (p = 0,17), y déficit neurológico – según los criterios de *Amiel-Tison* para niños a términos - con 21 participantes en el grupo de hipotermia (36 %) comparado con 38 (70 %) en el grupo de normotermia (p = 0,001). Evaluaron, igualmente, eventos adversos como la hipoglicemia, que fue presentada en 6 (10 %) participantes en el grupo de hipotermia comparado con 8 (13 %) participantes del grupo control (p = 0,56), choque 7 (12 %) participantes en el grupo de intervención comparado con 8 (13 %) en el grupo control, sangrado en 4 (7 %) y 5 (9 %) y bradicardia en 2 (3 %) y 0, para el grupo de intervención y control respectivamente (ambos con p = 0,72). Con

estos datos, los autores concluyen que la HT reduce el estrés oxidativo y mejora el resultado neurológico en la asfixia perinatal.

En un ensayo clínico publicado por Bharadwaj y col. (2012) (17) en India, en donde buscaban evaluar la eficacia de la HT, antes de las 6 horas de vida, mediante el uso de paquetes de gel refrigerante en neonatos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica, pudiera reducir las muertes o el retraso mental a los seis meses, comparado con los neonatos a quienes se les diera el tratamiento usual. Se analizaron 124 recién nacidos con EHI moderada o grave, asignados aleatoriamente a dos grupos: uno recibió HT mediante paquetes de gel durante las primeras 72 horas de vida, y el otro recibió cuidados estándar manteniendo normotermia, de los cuales 54 en el grupo de hipotermia y 53 en el grupo control fueron seguidos hasta los seis meses de edad. Al momento del alta, 10 niños de los 62 del grupo de hipotermia (16,1 %) presentaron estado neurológico anormal, comparado con 25 de los 62 niños en el grupo control (40,3 %) (RR: 0,4; IC 95 %: 0,21 a 0,76; p = < 0,05). Por su parte, 3 de los 62 niños en el grupo de hipotermia (4,8 %) comparado con 6 de los 62 niños en el grupo control (9,7 %) presentaron muerte (RR: 0,5; IC 95 %: 0,13 a 1,91; p = > 0,05). De otro lado, el retraso en el desarrollo a los seis meses en el grupo de hipotermia fue menor (2/62; 3,7 %) comparado con el grupo control (12/62; 22,64 %) con un RR: 0,17 (IC 95 %: 0,04 a 0,71; p = <0,05). Es así, como los autores concluyen que el uso de compresas de gel reduce el riesgo de muerte o retraso en el desarrollo a los 6 meses de edad en bebés con EHI.

Un ensayo clínico aleatorizado, internacional, multicéntrico publicado por Jacobs y col. (2011) (18), querían determinar la efectividad y la seguridad de la hipotermia moderada de cuerpo entero en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica nacidos en hospitales con y sin instalaciones de cuidados intensivos neonatales o equipos de hipotermia complicados. Reclutaron Recién

nacidos de 35 semanas de gestación o más, con indicadores de hipoxia-isquemia periparto y encefalopatía clínica moderada a grave, asignados aleatoriamente a hipotermia (n = 110) o atención estándar (n = 111), y midieron la muerte o la discapacidad neurosensorial mayor a los dos años. Encontraron que 55 de 107 lactantes (51,4 %) en el grupo de hipotermia y 67 de 101 lactantes (66,3 %) en el grupo de control murieron o tuvieron una discapacidad neurosensorial mayor a los 2 años (RR: 0,77 [IC 95 %: 0,62 a 0,98]; p = 0,03). Por su parte, al evaluar cada desenlace por separado, 27 de 108 participantes (25 %) en el grupo de hipotermia comparado con 42 de 109 en el grupo control (38 %) presentaron muerte, con un RR de 0,65 (IC 95 %: 0,43 a 0,97; p = 0,04), mientras que discapacidad neurosensorial mayor lo presentaron 28 de 80 (35 %) en el grupo de hipotermia comparado con 25 de 59 (42 %) en el grupo control, con un RR: 0,83 (IC 95 %: 0,54 a 1,26; p = 0,37), Concluyen, entonces, los autores, que con los resultados de este ensayo la hipotermia de cuerpo entero iniciada en el hospital de maternidad dentro de las primeras 6 horas de nacimiento es efectiva y parece segura en recién nacidos a término y casi a término con HIE, lo que reduce el riesgo de muerte o discapacidad a los 2 años.

En un ensayo clínico publicado por Simbruner y col. (2010) (19), en Australia, quisieron determinar si la inducción de hipotermia sistémica a 33 °C a 34 °C en neonatos a término con EIH disminuía las proporciones de lactantes que murieran o sobrevivieran con discapacidad grave, en comparación con los neonatos mantenidos a una temperatura corporal normal. El *neo.nEURO.network* trial, como se llama este ensayo, asignó aleatoriamente tanto al grupo control como al grupo de hipotermia a 129 neonatos, de los cuales 111 pudieron ser seguidos hasta los 18-21 meses, 53 en el grupo de hipotermia y 58 en el grupo de normotermia. Al hacerles seguimiento durante los 18-21 meses de edad, se encontró que el desenlace primario combinado de muerte o discapacidad ocurrió en 27 de 53 (50,9 %) bebés en el grupo de hipotermia

comparado con 48 de 58 bebés en el grupo control (82,8 %) con un RR 0,62 (IC 95 %: 0,46 a 0,82). Por su parte, en el grupo de hipotermia, 20 de 53 bebés (37,7 %) se murieron, comparado con 33 de 58 (56,8 %) en el grupo control RR: 0,62 (IC 95 %: 0,40 a 0,95); mientras que 4 de 32 (12,5 %) comparado con 10 de 21 (47,6 %) tuvieron parálisis cerebral des capacitante para el grupo de hipotermia y control, respectivamente. Es así como los autores concluyen que la HT en el ensayo *neo.nEURO.network* es una terapia segura y eficaz para los neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o grave atribuida a asfixia perinatal.

El grupo de Azzopardi y cols (2009) (20) reportaron resultados del estudio TOBY (*Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy Trial*), un ensayo multicéntrico, aleatorizado que comparó cuidados intensivos más enfriamiento de todo el cuerpo durante 72 horas con cuidados intensivos sin enfriamiento entre bebés nacidos a término con encefalopatía asfixiante. Este ensayo se analizaron 325 niños de 42 hospitales de Reino Unido, Hungría, Suecia, Israel, y Finlandia. En el grupo de HT, 42 / 163 (26 %) niños murieron comparado con el grupo control en donde murieron 44 / 162 (27 %) niños con un RR: 0,95 (IC 95 %: 0,66 a 1,136; p = 0,78); mientras que 32 / 120 (27 %) participantes en el grupo de hipotermia comparado con 42 / 117 (36 %) presentaron discapacidad en el neurodesarrollo grave – *definida como una puntuación inferior a 70 en el Índice de Desarrollo Mental de las Escalas Bayley de Desarrollo Infantil II* -, con un RR: 0,74 (IC 95 %: 0,51 a 1,09; p = 0,13). Los autores concluyen que el estudio TOBY no mostró una reducción significativa en las tasas combinadas de mortalidad y discapacidad grave con enfriamiento, en comparación con la ausencia de enfriamiento, y sugieren que es necesario determinar si esta mejora se mantiene a largo plazo en futuros estudios.

En un ensayo clínico publicado por Shankaran y col. (2008) (21) en Estados Unidos, quisieron evaluar los resultados de seguridad y eficacia de la hipotermia en bebés con encefalopatía moderada o gravade a 18 a 22 meses de edad. Evaluaron 102 neonatos en el grupo de hipotermia y 106 en el grupo control. Durante la estancia en UCI neonatal, 44 (43 %), 19 (20 %) y 13 (14 %), y 8 (9 %) de los neonatos en el grupo de hipotermia presentaron convulsiones en el momento basal, a las 24, 48 y 72 horas respectivamente, mientras que en el grupo de normotermia lo hicieron 51 (48 %), 34 (34 %), 20 (22 %) y 12 (13 %), con un RR: 0,78 (IC 95 %: 0,33 a 1,83) a las 72 horas. A los 18 meses de seguimiento, 24 (24 %) de los niños en el grupo de hipotermia se habían muerto, comparado con 38 (37 %) en el grupo control, con un RR: 0,68 (IC 95 %: 0,44 a 1,05), mientras que 19 (24 %) en el grupo de hipotermia y 25 (38 %) en el grupo control presentaron discapacidad grave, con un RR de 0,67 (IC 95 %: 0,41 a 1,10). Concluyen los autores que, la en este ensayo, la hipotermia por 72 horas reduce la muerte y la discapacidad grave.

En un ensayo clínico publicado por Gluckman y col. (2005) (22) buscaron descubrir si el enfriamiento tardío de la cabeza puede mejorar el resultado del desarrollo neurológico en bebés con encefalopatía neonatal en 25 centros alrededor del mundo. 234 neonatos fueron aleatorizados al grupo de hipotermia durante 72 horas antes de las 6 horas de vida (116 participantes en este grupo), o al grupo de tratamiento convencional (118 participantes). 73/110 (66 %) dentro del grupo de tratamiento estándar comparado con 59/108 (55 %) del grupo de hipotermia murieron o tuvieron discapacidad grave a los 18 meses (RR 0,82 (IC 95 % 0,66 a 1,02). Al evaluar muerte sola como desenlace, 36 participantes de 108 (33 %) la presentaron comparado con 42 participantes de los 110 del grupo control (38 %), con un RR 0,87 (IC 95 % 0,61 a 1,25). Los datos de este estudio sugieren que, si bien el enfriamiento inducido de la cabeza no es protector en una población mixta de bebés con encefalopatía neonatal,

habría una posibilidad de mejorar de forma segura la supervivencia sin discapacidad grave del desarrollo neurológico en bebés con cambios aEEG menos graves.

Un ensayo clínico multicéntrico publicado por Shankaran y col. (2005) (23), en donde querían evaluar si el enfriamiento de todo el cuerpo iniciado antes de las 6 horas de edad y continuado durante 72 horas en bebés nacidos a término con encefalopatía reduciría la muerte o la discapacidad entre los 18 y 22 meses de edad en comparación con los bebés que recibieron la atención habitual. Se incluyeron 208 recién nacidos con criterios fisiológicos y neurológicos específicos, asignados a un grupo de enfriamiento a 33,5 °C durante 72 horas o a cuidados estándar. De los 208 participantes, se analizaron datos de 205, pues tres del grupo control no terminaron el seguimiento. Durante la hospitalización, 13 participantes de los 102 en el grupo de hipotermia (13 %) se murieron, comparado con 11 de los 106 (10 %) en el grupo control. En cuanto a arritmia cardíaca 1/102 (1 %) en el grupo de hipotermia comparado con 1/106 (1 %) en el grupo control. Por otra parte, 2 participantes de los 102 del grupo hipotermia (2 %) presentaron acidosis persistente, mientras que ninguno lo presentó en el grupo control. 3 participantes en el grupo de hipotermia (3 %) comparado con 2 en el grupo control (2 %) presentaron sangrado, y 4 (4 %) en el grupo de hipotermia presentaron cambios cutáneos mientras que ninguno lo hizo en el grupo control. En el grupo de hipotermia, el desenlace combinado entre muerte o discapacidad moderada o grave ocurrió en 45 de 102 participantes (44 %), mientras que en el grupo control se presentó en 64 de 103 (62 %) con un RR 0,72 (IC 95 %: 0,54 a 0,95; p = 0,01). En cuanto a la muerte sola, 24 (24 %) participantes en el grupo de hipotermia y 38 (37 %) en el grupo control la presentaron con un RR 0,68 (IC 95 %: 0,44 a 1,05; p = 0,08). La hipotermia, concluyen entonces, que reduce el riesgo de desenlace combinado muerte y discapacidad en bebés con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o grave.

En un ensayo clínico publicado por Battin y col. en Nueva Zelanda(2001) (25) en donde pretendían determinar el resultado del desarrollo neurológico de los bebés tratados con enfriamiento de la cabeza con hipotermia sistémica después de una encefalopatía hipóxico-isquémica. En total, se estudiaron 25 neonatos en el grupo de hipotermia y 15 en el grupo de tratamiento estándar, y los siguieron durante 18 meses. Durante el periodo de seguimiento, 3 participantes murieron en cada una de las terapias. De los niños en el grupo de normotermia, se encontró un 44 % (4/9) con eventos adversos, mientras que el grupo de hipotermia fue de 26 % (4/15). Con lo anterior, los autores concluyen que se respalda la seguridad de la hipotermia.

Battin y cols (2003) (24) publicaron un nuevo análisis de su estudio con el objetivo evaluar la seguridad del enfriamiento selectivo de cabeza combinado con hipotermia sistémica leve (temperaturas rectales de 35,0 °C y 34,5 °C) en recién nacidos a término que presentaron asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica. Esta vez se incluyeron 26 neonatos, divididos en dos grupos: 13 recibieron tratamiento con enfriamiento selectivo de cabeza y 13 fueron mantenidos en normotermia como grupo control. Las convulsiones fueron más frecuentes en el grupo tratado (9/13 participantes que equivalen a 69 % en comparación con 5/13 participantes que equivale a 38 % en el grupo control, pero solo se presentó una muerte en el grupo de hipotermia (1/13, 8 %) comparado con 3/13 muertes en el grupo control (23 %). Concluyen, entonces, los autores que este estudio soporta la seguridad de la hipotermia en niños con asfixia, pero aclaran que estos datos no pueden ser sobreinterpretados debido a su pequeño tamaño de muestra y que son necesarios más estudios multicéntricos con adecuado poder estadístico.

La certeza global de la evidencia para la HT iniciada antes de las 6 horas de vida es moderada, teniendo en cuenta el riesgo serio de sesgos que presentan algunos ensayos clínicos.

#### 6.7.4.3 Inicio de la hipotermia después de las 6 horas de vida:

En un ensayo clínico publicado por Laptook y col. (2017) (27) desarrollado en veintiún centros de investigación neonatal en Estados Unidos, en donde incluyeron 168 pacientes que tuvieran entre 6 a 24 horas de vida y los aleatorizaron entre el grupo de hipotermia a 83, y 85 al grupo de tratamiento estándar. Al final del seguimiento de 21 meses, 19/78 (24,4 %) bebés en el grupo de hipotermia presentaron muerte o discapacidad moderada o grave, mientras que en el grupo de tratamiento estándar fueron 22/77 (27,9 %) con una diferencia absoluta del 3,5 % (IC 95 %: -1 % a 17 %).

Laal y col. (2023) (26) llevaron a cabo un ensayo clínico en Pakistán, entre diciembre de 2018 y junio de 2019, con el objetivo de comparar los desenlaces a corto plazo del tratamiento con HT frente al manejo conservador en recién nacidos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a grave que se presentaron después de las primeras seis horas de vida. Se incluyeron 108 neonatos, distribuidos aleatoriamente en dos grupos: uno recibió hipotermia mediante geles refrigerados para mantener una temperatura rectal de 33,5 °C, y el otro recibió tratamiento estándar. El desenlace principal evaluado fue la mortalidad dentro de la primera semana de vida. Los resultados mostraron una reducción significativa en la mortalidad en el grupo tratado con hipotermia (12,96 %) en comparación con el grupo conservador (29,63 %), p = 0,034, lo que respalda el beneficio clínico de la HT incluso en neonatos que se presentan tardíamente tras el evento asfíctico. Este estudio concluyó que existe un

beneficio de la HT en recién nacidos asfixiados después de 6 horas de vida y el resultado a corto plazo es mejor después de la hipotermia terapéutica en recién nacidos asfixiados.

La certeza global de la evidencia para la HT iniciada después de las 6 horas de vida es muy baja, teniendo en cuenta el nivel serio de inconsistencia y el nivel muy serio de imprecisión dentro de los estudios.

**Inicio de la intervención antes de las 10 horas de vida**

Li y col. (2009) (4) realizaron un estudio en China con la colaboración de centros en Suecia y Austria, y tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la hipotermia sistémica iniciada dentro de las primeras 10 horas de vida en recién nacidos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o grave. Se incluyeron 93 neonatos, asignados aleatoriamente a tratamiento convencional o hipotermia, esta última inducida mediante colchón refrigerante para alcanzar una temperatura rectal de 33,5 °C durante 72 horas, seguida de un recalentamiento gradual. El desenlace principal fue la incidencia combinada de muerte o discapacidad neurológica moderada a grave a los 18 meses de edad. Los resultados mostraron una reducción en dicho desenlace en el grupo tratado con hipotermia 7/38 (18,4 %) frente al grupo control 21/44 (47,7 %), con una p = 0,01. Al evaluar cada desenlace por separado, 1 de 38 participantes en el grupo de hipotermia (2,6 %) presentaron muerte y 6 de 38 (16,2%) presentaron discapacidad, comparados con 3 de 44 (6,8 %) y 18 de 41 (43,9 %), respectivamente en el grupo control, mostrando un RR: 0,53 (IC 95 %: 0,10 a 2,93; p = 0,62) y de 0,44 (IC 95 %: 0,21 a 0,91; p = 0,013) en su orden para muerte y discapacidad. Concluyen, por tanto, que la hipotermia sistémica antes de las 10 horas fue segura en el desenlace combinado.

La certeza global de la evidencia para la HT iniciada hasta antes de las 10 horas de vida es muy baja, teniendo en cuenta el nivel serio de inconsistencia y el nivel muy serio de imprecisión dentro de los estudios.

### 6.7.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

La evidencia que sustenta los dominios EtD fue recopilada a partir de múltiples fuentes complementarias. En primer lugar, se utilizó la revisión sistemática realizada para dar respuesta a la pregunta específica de investigación (Anexo 14). Adicionalmente, se llevó a cabo una revisión complementaria de factores contextuales relevantes para la toma de decisiones (Anexo 19). Esta información se integró con la evidencia aportada por los expertos clínicos, así como con datos procedentes de bases de datos nacionales, en particular las bases del INVIMA (Anexo 20), con el fin de asegurar una valoración integral, contextualizada y pertinente de los dominios EtD.

#### 6.7.5.1 Efectos deseables

**Desenlace 1: combinación Mortalidad o discapacidad**

En un ensayo clínico publicado por Laptook y cols (2017) (27) desarrollado en veintiún centros de investigación neonatal en Estados Unidos, en donde incluyeron 168 pacientes que tuvieran entre 6 a 24 horas de vida y los aleatorizaron entre el grupo de hipotermia a 83, y 85 al grupo de tratamiento estándar. Al final del seguimiento de 21 meses, 19/78 (24,4 %) bebés en el grupo de hipotermia presentaron muerte o discapacidad moderada o grave,

mientras que en el grupo de tratamiento estándar fueron 22/77 (27,9 %) con una diferencia absoluta del 3,5 % (IC 95 %: -1 % a 17 %).

Laal y col. (2023) (26) llevaron a cabo un ensayo clínico en Pakistán, entre diciembre de 2018 y junio de 2019, con el objetivo de comparar los desenlaces a corto plazo del tratamiento con HT frente al manejo conservador en recién nacidos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a grave que se presentaron después de las primeras seis horas de vida. Se incluyeron 108 neonatos, distribuidos aleatoriamente en dos grupos: uno recibió hipotermia mediante geles refrigerados para mantener una temperatura rectal de 33,5 °C, y el otro recibió tratamiento estándar. El desenlace principal evaluado fue la mortalidad dentro de la primera semana de vida. Los resultados mostraron una reducción significativa en la mortalidad en el grupo tratado con hipotermia (12,96 %) en comparación con el grupo conservador (29,63 %), p = 0,034, lo que respalda el beneficio clínico de la HT incluso en neonatos que se presentan tardíamente tras el evento asfíctico. Este estudio concluyó que existe un beneficio de la HT en recién nacidos asfixiados después de 6 horas de vida y el resultado a corto plazo es mejor después de la hipotermia terapéutica en recién nacidos asfixiados.

La certeza global de la evidencia para la HT iniciada después de las 6 horas de vida es muy baja, teniendo en cuenta el nivel serio de inconsistencia y el nivel muy serio de imprecisión dentro de los estudios.

**Inicio de la intervención antes de las 10 horas de vida**

Li y col. (2009) (4) realizaron un estudio en China con la colaboración de centros en Suecia y Austria, y tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la hipotermia sistémica iniciada dentro de las primeras 10 horas de vida en recién nacidos a

término con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o grave. Se incluyeron 93 neonatos, asignados aleatoriamente a tratamiento convencional o hipotermia, esta última inducida mediante colchón refrigerante para alcanzar una temperatura rectal de 33,5 °C durante 72 horas, seguida de un recalentamiento gradual. El desenlace principal fue la incidencia combinada de muerte o discapacidad neurológica moderada a grave a los 18 meses de edad. Los resultados mostraron una reducción en dicho desenlace en el grupo tratado con hipotermia 7/38 (18,4 %) frente al grupo control 21/44 (47,7 %), p = 0,01. Al evaluar cada desenlace por separado, 1 de 38 participantes en el grupo de hipotermia (2,6 %) presentaron muerte y 6 de 38 (16,2 %) presentaron discapacidad, comparados con 3 de 44 (6,8 %) y 18 de 41 (43,9 %), respectivamente en el grupo control, mostrando un RR de 0,53 (IC 95 %: 0,10 a 2,93; p = 0,62) y de 0,44 (IC 95 %: 0,21 a 0,91; p = 0,013) en su orden para muerte y discapacidad. Concluyen, por tanto, que la hipotermia sistémica antes de las 10 horas fue segura en el desenlace combinado.

La certeza global de la evidencia para la HT iniciada hasta antes de las 10 horas de vida es muy baja, teniendo en cuenta el nivel serio de inconsistencia y el nivel muy serio de imprecisión dentro de los estudios.

#### 6.7.5.2 Efectos no deseables

Dentro de los eventos adversos, solo se encontró evidencia de estudios que inician la HT antes de las 6 horas de vida.

Para arritmia a las 72 horas, se encontraron 4 estudios, con 2/164 (1,2 %) pacientes que tuvieron arritmia a las 72 horas en HT en comparación con 1/168 (0,6 %) en grupo control. El efecto relativo es RR 1,70 (IC 95 %: 0,23 a 12,80),

y como efecto absoluto 0,4 pacientes menos por cada 100 (0,5 menos hasta 7 más).

Para bradicardia, se hallaron 2 estudios, con 10/88 pacientes (11 %) tuvieron bradicardia en HT en comparación con 4/88 (4,5 %) en grupo control. El efecto relativo es de RR 2,33 (IC 95 % 0,84 a 6,48). El efecto absoluto es 6 pacientes menos por cada 100 (desde 0,7 menos hasta 24,9 más).

Para convulsión, se encontraron 5 estudios, en donde 42/421 (10 %) pacientes tuvieron convulsiones en HT en comparación con 67/448 (15 %) en grupo control. El efecto relativo es RR 0,65 (IC 95 %: 0,46 a 0,91) y el efecto absoluto es 5,2 pacientes menos por cada 100 (desde 8,1 menos hasta 1,3 menos).

Para cambios en la piel, se encontraron 2 estudios, en donde 8/164 (5 %) pacientes tuvieron cambios en la piel en HT en comparación con 0/ 168 (0 %) en grupo control. El efecto relativo fue RR 9,17 (IC 95 % 1,18 a 71,54) y No valor absoluto disponible, pues en el tratamiento estándar no se presentó ningún evento.

Para Bayley motor < 70, se encontraron 3 estudios, en donde 55/324 (17 %) pacientes tuvieron un Bayley motor < 70 % en HT en comparación con 85/348 (24 %) en grupo control. El efecto relativo fue RR 0,68 (IC 95 %: 0,5 a 0,92) y el efecto absoluto fue de 7,8 menos por cada 100 (12,2 menos hasta 2 menos).

Para hipoglicemia, se encontraron 3 estudios, en donde 20/ 182 (11 %) pacientes murieron en HT en comparación con 27/ 183 (14 %) en grupo control. El efecto relativo fue RR 0,75 (IC 95 %: 0,43 a 1,28), y el efecto absoluto fue de 3,7 pacientes menos por cada 100 (8,4 menos hasta 4,1 más).

#### 6.7.5.3 Balance riesgo-beneficio

Teniendo en cuenta el balance entre los riesgos y los beneficios, probablemente favorece el inicio de HT en comparación con no iniciarla. En escenarios en donde no sea posible iniciarla antes de 6 horas, se favorece iniciarla después de 6 horas.

#### 6.7.5.4 Certeza global de la evidencia

Para la recomendación 15, la certeza de la evidencia es moderada, teniendo en cuenta el riesgo de sesgos de los estudios. Para la recomendación 16, la certeza de la evidencia es baja, teniendo en cuenta el riesgo de sesgos de los estudios, preocupaciones serias sobre inconsistencia e imprecisión.

#### 6.7.5.5 Valores y preferencias

No importante incertidumbre o variabilidad teniendo en cuenta los valores y preferencias de los padres de los pacientes y cuidadores. Dicho juicio proviene del consenso del panel.

#### 6.7.5.6 Recursos (costos) requeridos

No se identificaron estudios; la información proviene de razonamiento del panel. Para implementar la HT en neonatos se necesitan equipos para enfriamiento corporal total como mantas refrescantes, almohadillas o colchones de agua controlados con sondas de temperatura rectal o esofágica, junto con monitores para signos vitales y un sistema de ventilación mecánica. Los recursos incluyen también la preparación de personal capacitado, la disponibilidad de un

electroencefalograma ampliado (EEGa) para monitoreo neurológico y la infraestructura de una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Sin embargo, el tiempo de inicio de la HT no genera más recursos adicionales.

#### 6.7.5.7 Certeza en la evidencia de los recursos requeridos

No se incluyeron estudios.

#### 6.7.5.8 Costo efectividad

No se incluyeron estudios.

#### 6.7.5.9 Equidad

La intervención (iniciar HT luego de las 6 horas de vida) pudiera mejorar la equidad en condiciones en donde el inicio de la HT antes de las 6 horas no esté disponible, con lo cual se pudieran beneficiar aquellos pacientes que nazcan en zonas alejadas de centros de salud de referencia.

#### 6.7.5.10 Aceptabilidad

Según el consenso del panel, para los principales interesados, la intervención (iniciar HT luego de las 6 horas de vida) pudiera ser aceptable en condiciones en donde el inicio de la HT antes de las 6 horas no está disponible.

### 6.7.5.11 Factibilidad

El inicio de la HT luego de las 6 horas de vida en contextos en donde no se pueda iniciar la HT antes de las 6 horas, pudiera ser factible y sostenible. El código CUPS bajo el cual se encuentra la HT es 99.8.1.01 Monitoreo y control de hipotermia central.

### 6.7.6 Referencias

1. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy - Jacobs, SE - 2013 | Cochrane Library. [citado 9 de septiembre de 2025]; Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003311.pub3/full

2. Pazandak CC, Martinez MG, Whiting ME, Kota S, Brown LS, Chalak LF, et al. Timing of initiation of therapeutic hypothermia in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy born at a high-volume urban safety net hospital. Early Hum Dev. 1 de mayo de 2025;204:106249.

3. Montaldo P, Lally PJ, Oliveira V, Swamy R, Mendoza J, Atreja G, et al. Therapeutic hypothermia initiated within 6 hours of birth is associated with reduced brain injury on MR biomarkers in mild hypoxic-ischaemic encephalopathy: a non-randomised cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. septiembre de 2019;104(5):F515-20.

4. Li T, Xu F, Cheng X, Guo X, Ji L, Zhang Z, et al. Systemic Hypothermia Induced within 10 Hours After Birth Improved Neurological Outcome in Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Hosp Pract. enero de 2009;37(1):147-52.

5. Shah M, Sakr M, Balasundaram P. Neonatal Therapeutic Hypothermia. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 12 de septiembre de 2025]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567714/

6. Mietzsch U, Kolnik SE, Wood TR, Natarajan N, Gonzalez FF, Glass H, et al. Evolution of the Sarnat exam and association with 2-year outcomes in infants with moderate or severe hypoxic-ischaemic encephalopathy: a secondary

analysis of the HEAL Trial. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. mayo de 2024;109(3):308-16.

7. Guía de práctica clínica del recién nacido con asfixia perinatal, Ministerio de salud y Protección Social de Colombia 2013.

8. Consenso de expertos 2021, Asociación Colombiana de Neonatología (ASCON).

9. Hill MG, Reed KL, Brown RN. Perinatal asphyxia from the obstetric standpoint. Semin Fetal Neonatal Med. agosto de 2021;26(4):101259.

10. Maria De Lourdes, Sola A, Golombek SG, Baquero H, Dávila-Aliaga CR, Fariña D, et al. Recomendaciones terapéuticas del VII Consenso Clínico de SIBEN para la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal 2016. NeoReviews. 1 de septiembre de 2016;17(9):e554-67.

11. Thayyil S, Pant S, Montaldo P, Shukla D, Oliveira V, Ivain P, et al. Hypothermia for moderate or severe neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries (HELIX): a randomised controlled trial in India, Sri Lanka, and Bangladesh. Lancet Glob Health. septiembre de 2021;9(9):e1273-85.

12. Catherine RC, Ballambattu VB, Adhisivam B, Bharadwaj SK, Palanivel C. Effect of Therapeutic Hypothermia on the Outcome in Term Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy—A Randomized Controlled Trial. J Trop Pediatr. 29 de enero de 2021;67(1):fmaa073.

13. Sinha R, Venkatnarayan K, Negi V, Sodhi K, John B. The effect of whole body cooling in asphyxiated neonates with resource limitation: Challenges and experience. J Clin Neonatol. 2018;7(1):7.

14. Rakesh K, Vishnu Bhat B, Adhisivam B, Ajith P. Effect of therapeutic hypothermia on myocardial dysfunction in term neonates with perinatal asphyxia – a randomized controlled trial. J Matern Fetal Neonatal Med. 17 de septiembre de 2018;31(18):2418-23.

15. Tanigasalam V, Bhat V, Adhisivam B, Sridhar MG. Does therapeutic hypothermia reduce acute kidney injury among term neonates with perinatal asphyxia? – a randomized controlled trial. J Matern Fetal Neonatal Med. agosto de 2016;29(15):2545-8.

16. 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. 1 de febrero de 2013;59(1):17-22.

17. Bharadwaj SK, Vishnu Bhat B. Therapeutic Hypothermia Using Gel Packs for Term Neonates with Hypoxic Ischaemic Encephalopathy in Resource-limited Settings: a Randomized Controlled Trial. J Trop Pediatr. 1 de octubre de 2012;58(5):382-8.

18. 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. 1 de agosto de 2011;165(8):692-700.

19. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R, neo.nEURO.network Trial Participants. Systemic Hypothermia After Neonatal Encephalopathy: Outcomes of neo.nEURO.network RCT. Pediatrics. 1 de octubre de 2010;126(4):e771-8.

20. Azzopardi DV, Edwards AD, Halliday HL, Kapellou O, Porter E, Whitelaw A. Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. N Engl J Med. 2009;

21. Shankaran S, Pappas A, Laptook AR, McDonald SA, Ehrenkranz RA, Tyson JE, et al. Outcomes of Safety and Effectiveness in a Multicenter Randomized, Controlled Trial of Whole-Body Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Pediatrics. 1 de octubre de 2008;122(4):e791-8.

22. 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.

23. Shankaran S, Tyson JE, Fanaroff AA, Higgins RD, Duara S, Stevenson DK, et al. Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. N Engl J Med. 2005;

24. Battin MR, Penrice J, Gunn TR, Gunn AJ. Treatment of Term Infants With Head Cooling and Mild Systemic Hypothermia (35.0°C and 34.5°C) After Perinatal Asphyxia. Pediatrics. 1 de febrero de 2003;111(2):244-51.

25. 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. 1 de marzo de 2001;107(3):480-4.

26. Laal J, Javaid Z, Anwar M, Iqbal A, Ahmad A. The Short Term Outcome of Therapeutic Hypothermia Compared with Standard Treatment among Asphyxiated Newborns Presenting after 6 hours of Life. Pak J Med Health Sci. 31 de enero de 2023;17(1):266-8.

27. Laptook AR, Shankaran S, Tyson JE, Munoz B, Bell EF, Goldberg RN, et al. Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 24 de octubre de 2017;318(16):1550.

## 6.8 Pregunta clínica 12

¿Se deben utilizar fármacos neuroprotectores (como eritropoyetina (EPO), melatonina, alopurinol, xenón, N-acetilcisteína, entre otros), en comparación con manejo convencional sin neuroprotectores, en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica leve, moderada o severa, para reducir la mortalidad y las secuelas neurológicas a mediano y largo plazo?

### 6.8.1 Antecedentes

La Guía de Práctica Clínica del recién nacido con asfixia perinatal de 2013, generó las siguientes recomendaciones respecto al uso profiláctico de alopurinol, vitamina E, y manitol, en el manejo de los recién nacidos con asfixia perinatal (1):

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

- Se recomienda NO administrar manitol profilácticamente como parte del manejo de recién nacidos con asfixia perinatal ya que no hay evidencia de que afecte la mortalidad temprana (72 horas); y la seguridad de la

administración profiláctica de manitol en niños con AP no ha sido evaluada. *Recomendación fuerte en contra de la intervención.*

Desde la publicación de la guía en 2013 y la revisión de literatura que la sustentó, ha emergido un cuerpo creciente de evidencia respecto a intervenciones farmacológicas y no farmacológicas orientadas a mitigar las secuelas neurológicas derivadas de la asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI).

Tras la reanimación y la estabilización inicial, la hipotermia terapéutica (HT) continúa siendo considerada el estándar de cuidado y la estrategia neuroprotectora más empleada, especialmente cuando se inicia antes de las 6 horas de vida. No obstante, estudios recientes han puesto en entredicho su efectividad en la reducción significativa de la mortalidad neonatal en países de ingresos bajos y medianos (2); lo que plantea la necesidad de revisar críticamente la evidencia disponible y explorar alternativas terapéuticas complementarias o sustitutivas.

Entre las intervenciones más investigadas en los últimos años se encuentran la EPO, el sulfato de magnesio y la melatonina. La EPO ha sido evaluada en múltiples esquemas terapéuticos y frente a diferentes comparadores, incluidos placebo, fenobarbital e incluso la hipotermia terapéutica. Estos estudios han mostrado resultados variables en desenlaces relevantes como la mortalidad y la neuroprotección, configurando un cuerpo de evidencia amplio que abarca revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios observacionales (3–7). En contraste, la evidencia disponible sobre sulfato de magnesio y melatonina ha mostrado resultados más consistentes en cuanto a eficacia y seguridad. Aunque estos hallazgos no permiten clasificarlos aún como alternativas de alta efectividad para reducir el deterioro neurológico a largo plazo, sí los posicionan

como opciones terapéuticas con potencial en el manejo de la encefalopatía hipóxico-isquémica (8–11).

Adicionalmente, otros agentes farmacológicos como el topiramato y el gas xenón han sido evaluados principalmente como terapias adyuvantes a la HT (8,12–14), mientras que moléculas como la vitamina E, la N-acetilcisteína y el alopurinol cuentan con evidencia emergente en modelos preclínicos y en ensayos clínicos en curso, lo que sugiere un posible papel en estrategias combinadas de neuroprotección (15,16).

En esta actualización, se plantea la unificación de las preguntas de investigación relacionadas con agentes neuroprotectores, con el propósito de ofrecer una visión más integral de su impacto no solo en la mortalidad, sino también en los resultados neurológicos a mediano y largo plazo y en aspectos de seguridad clínica.

### 6.8.2 Recomendaciones pregunta 12

Las recomendaciones marcadas con una llave (🔑) son las recomendaciones consideradas prioritarias para el proceso de implementación.

**Recomendación 17**

Se sugiere NO utilizar fármacos neuroprotectores adicional al manejo convencional que incluye hipotermia terapéutica (iniciada antes de las 6 horas de vida), en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa

**Certeza en la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯
**Fuerza de la recomendación:** Condicional en contra

**Justificación**

El panel identificó la EHI como una condición de alta prioridad debido a su elevada mortalidad y carga de discapacidad neurológica. Aunque la hipotermia terapéutica constituye el estándar actual de manejo cuando se inicia antes de las 6 horas de vida, persisten desenlaces adversos significativos. En ensayos clínicos, la mortalidad hospitalaria en neonatos con EHI sin hipotermia varía entre 4 % y 80 % (promedio ≈ 23 %), mientras que con hipotermia oscila entre 0 % y 40 % (promedio ≈ 17 %). De igual forma, la discapacidad neurológica a los 18–24 meses se reporta entre 6 % y 44 % sin hipotermia y entre 6 % y 35 % con dicha intervención (17). En el contexto nacional, un estudio realizado en Bogotá reportó una mortalidad del 17 % en neonatos tratados con hipotermia (18).

La evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados indica que el uso de agentes con potencial efecto neuroprotector como coadyuvantes de la hipotermia terapéutica —incluyendo EPO, melatonina, sulfato de magnesio, topiramato y xenón— no demuestra diferencias clínicamente relevantes en términos de mortalidad o discapacidad neurológica. Para considerar un efecto relevante, sería necesario observar una reducción de al menos 10 casos por cada 100 pacientes comparado con el manejo de solo hipotermia terapéutica (9,11–14,19–21).

La certeza global de la evidencia es muy baja para mortalidad y discapacidad, y baja para algunos eventos adversos.

No se identificaron daños atribuibles al uso de estos agentes como complemento de la hipotermia terapéutica. La frecuencia de eventos adversos reportados en los ensayos clínicos —incluyendo policitemia, trombocitopenia, hipertensión pulmonar, coagulación intravascular diseminada, lesión renal o hepática aguda, hipotensión severa, enterocolitis necrotizante, bradicardia y deterioro respiratorio— fue similar entre los pacientes que recibieron estas intervenciones y aquellos tratados únicamente con hipotermia.

Las familias y cuidadores otorgan gran valor a intervenciones que puedan mejorar tanto la supervivencia como el pronóstico neurológico. No obstante, en ausencia de evidencia que respalde un beneficio real en estos desenlaces, es probable que no acepten su uso de manera inmediata o sin reservas.

Desde la perspectiva de recursos, la incorporación de agentes con potencial efecto neuroprotector como complemento a la hipotermia terapéutica no exige infraestructura adicional ni personal con entrenamiento especializado. Los costos asociados se limitan al valor de los agentes utilizados, los cuales no

representan un impacto económico significativo. No obstante, estas intervenciones no se consideran costo-efectivas, dado que no han demostrado beneficios clínicamente relevantes en la reducción de la mortalidad o de la discapacidad neurológica. Por este motivo, su aceptabilidad entre los profesionales sería probablemente baja, aun cuando su implementación resulte factible en contextos donde exista disponibilidad de estos agentes.

El uso de estos agentes como complemento al manejo estándar con hipotermia terapéutica probablemente no tendría impacto en la equidad, dado que no han demostrado beneficios clínicos relevantes.

En síntesis, el panel consideró que el uso de agentes con potencial efecto neuroprotector adicional al manejo estándar con hipotermia terapéutica no presenta beneficios clínicos relevantes, con una certeza global muy baja. Por estas razones, se emite una recomendación condicional en contra del uso de fármacos neuroprotectores adicional al manejo convencional que incluye hipotermia terapéutica en recién nacidos ≥ 35 semanas con EHI moderada o severa.

| **Dominio EtD** | **Juicios** |
|---|---|
| Problema prioritario | Sí |
| Efectos deseables | Triviales |
| Efectos no deseables | Triviales |
| Certeza en la evidencia | Muy baja |
| Valores y preferencias | Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad |

| | |
|---|---|
| Balance de efectos | No favorece la intervención ni el comparador |
| Recursos requeridos | Costos y ahorros negligibles |
| Certeza en la evidencia del uso de recursos | Muy baja |
| Costo-efectividad | No se incluyeron estudios |
| Equidad | Probablemente no impacta |
| Aceptabilidad | Probablemente no |
| Factibilidad | Probablemente sí |

**Recomendación 18**

Se sugiere la administración de eritropoyetina como neuroprotector iniciando dentro de las primeras 24 horas de vida, en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa, en escenarios donde no se puede acceder a hipotermia terapéutica.

**Certeza en la evidencia:** Baja ⊕⊕◯◯
**Fuerza de la recomendación:** Condicional a favor

**Consideraciones adicionales:**

- El panel recomienda fuerte a favor, que la primera línea de manejo en estos pacientes siempre sea la hipotermia terapéutica iniciada antes de las 6 horas de vida.

- Se debe informar a los padres que existe una alternativa óptima que es la hipotermia, pero a falta de esta, un medicamento podría generar algún beneficio que no iguala el de la hipotermia y que es seguro, por tanto, se administra como una alternativa que no es equiparable a la intervención de elección (hipotermia).
- En pacientes con EHI moderada o severa se sugiere usar EPO en dosis interdiaria de 500 UI/kg/dosis endovenosa, por 5 dosis. Si el niño es remitido, se debe dar continuidad hasta completar el esquema, pero si accede a terapia de hipotermia de manera oportuna se debe suspender.
- Los niños con EHI moderada o severa deben ser remitidos a un servicio de alta complejidad para manejo integral.
- Debe tener un lineamiento de tipo nacional que especifique en qué condiciones se debe aplicar la EPO.
- Requiere registro UNIRS (Uso No Incluido en Registro Sanitario)
- Se debe evaluar qué pasa con la implementación del uso de este fármaco, tanto en resultados clínicos como en impactos sobre la equidad.

**Justificación**

El panel identificó la EHI como una condición de alta prioridad debido a su elevada mortalidad y carga de discapacidad neurológica. Aunque la hipotermia terapéutica constituye el estándar actual de manejo cuando se inicia antes de las 6 horas de vida, persisten desenlaces adversos significativos. En ensayos clínicos, la mortalidad hospitalaria en neonatos con EHI sin hipotermia varía entre 4 % y 80 % (promedio ≈ 23 %), mientras que con hipotermia oscila entre 0 % y 40 % (promedio ≈ 17 %). De igual forma, la discapacidad

neurológica a los 18–24 meses se reporta entre 6 % y 44 % sin hipotermia y entre 6 % y 35 % con dicha intervención (17). En el contexto nacional, un estudio realizado en Bogotá reportó una mortalidad del 17 % en neonatos tratados con hipotermia (18).

La evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de agentes con potencial efecto neuroprotector en el contexto donde no se tiene acceso a hipotermia terapéutica incluye: alopurinol, citicolina, darbepoetina, EPO, melatonina y sulfato de magnesio.

Para el caso de citicolina, darbepoetina y sulfato de magnesio, la evidencia no muestra diferencias clínicamente relevantes en términos de mortalidad o discapacidad neurológica. Para considerar un efecto relevante, sería necesario una reducción de al menos 10 casos por cada 100 pacientes en comparación con el manejo convencional sin hipotermia (9,22,23).

Por otro lado, ensayos clínicos indican posibles beneficios con ciertos agentes: el alopurinol podría disminuir la cuadriplejía severa entre los 12 y 24 meses sin efectos sobre la mortalidad (certeza baja); la melatonina podría reducir la mortalidad (certeza muy baja); y la EPO probablemente logre una gran reducción de la mortalidad antes del alta hospitalaria (certeza moderada), además de que pueda disminuir la discapacidad neurológica moderada o severa (certeza baja) (3,5,24–28).

No se identificaron daños atribuibles al uso de estos medicamentos. La frecuencia de eventos adversos reportados en los ensayos clínicos con EPO —incluyendo falla renal, hipotensión que requiere vasopresores, falla hepática, coagulación intravascular diseminada y enterocolitis necrotizante— fue similar entre los pacientes que recibieron el medicamento y aquellos que no.

Las familias y cuidadores valoran altamente las intervenciones que puedan mejorar la supervivencia y el pronóstico neurológico. Aunque la introducción de un nuevo tratamiento puede generar cierta incertidumbre, esta probablemente sea baja, en especial cuando el equipo tratante ofrece información clara, comprensible y suficiente sobre su propósito, beneficios potenciales y riesgos.

Desde la perspectiva de recursos, la incorporación de agentes con potencial efecto neuroprotector no requiere infraestructura adicional ni personal con entrenamiento específico. Los costos asociados corresponden únicamente al valor de los fármacos empleados y no representan un impacto económico relevante, especialmente cuando se trata de medicamentos regulados, como la EPO. Este agente, además, se considera costo-efectivo debido a los beneficios clínicos observados en la posible reducción de la mortalidad y de la discapacidad neurológica moderada o severa. En consecuencia, la aceptabilidad de la EPO entre los profesionales de la salud es alta, y su implementación resulta factible en escenarios donde se cuente con disponibilidad del medicamento.

La disponibilidad de fármacos con potencial efecto neuroprotector en entornos donde no se cuenta con hipotermia terapéutica podría, en teoría, contribuir a mejorar los desenlaces neonatales al ofrecer una opción terapéutica para recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Sin embargo, en ausencia de evidencia que respalde este posible beneficio, su impacto en términos de equidad permanece incierto.

En síntesis, el panel consideró que existe un balance favorable en el uso de EPO, con beneficios clínicos importantes, sin daños relevantes y con una

| | |
|---|---|
| certeza global baja. Por estas razones, se emite una recomendación condicional a favor del uso de EPO como medicamento neuroprotector en recién nacidos ≥ 35 semanas con EHI moderada o severa, en escenarios donde no se tenga acceso a hipotermia terapéutica. | |
| **Dominio EtD** | **Juicios** |
| Problema prioritario | Sí |
| Efectos deseables | Moderados |
| Efectos no deseables | Triviales |
| Certeza en la evidencia | Baja |
| Valores y preferencias | Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad |
| Balance de efectos | Probablemente favorece la intervención |
| Recursos requeridos | Costos y ahorros negligibles |
| Certeza en la evidencia del uso de recursos | Muy baja |
| Costo-efectividad | No se incluyeron estudios |
| Equidad | Desconocido |
| Aceptabilidad | Probablemente sí |
| Factibilidad | Probablemente sí |

### 6.8.3 Identificación de la evidencia

En la primera fase se efectuó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) en bases de datos electrónicas y otras fuentes secundarias, identificándose 184 registros. Tras eliminar los duplicados, quedaron 143 artículos, los cuales fueron sometidos a un proceso de selección mediante la

revisión de títulos y resúmenes. En esta etapa se excluyeron 126 registros, y posteriormente se evaluaron en texto completo 17 estudios, de los cuales 8 no cumplieron con los criterios de inclusión. Finalmente, se incorporaron 9 RSL a la síntesis.

En la segunda fase se realizó la búsqueda de ensayos clínicos en bases de datos electrónicas y fuentes secundarias, con un total inicial de 2 011 registros. Después de la depuración de duplicados, se obtuvieron 1 633 artículos, que fueron evaluados mediante la revisión de títulos y resúmenes, lo que llevó a la exclusión de 1 600 registros. Posteriormente, se revisaron en texto completo 33 estudios, de los cuales 23 fueron descartados por no cumplir los criterios de inclusión, carecer de acceso al texto completo, o no reportar resultados completos; quedando finalmente 10 ensayos clínicos incluidos. El detalle de las RSL llevadas a cabo con sus resultados se encuentra en el Anexo 15.

### 6.8.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

#### 6.8.4.1 Alopurinol

La búsqueda permitió identificar una revisión sistemática que cumplía los criterios de inclusión; fue realizada por Muralidharan y col. (2024) (24), cuyo objetivo fue ofrecer una visión integral de las estrategias de cuidado posterior a la asfixia y analizar las intervenciones neonatales efectivas en países de bajos y medianos ingresos. En relación con el alopurinol, dicha revisión identificó tres ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron recién nacidos de 36 semanas o más de edad gestacional con distintos grados de EHI, en los cuales la intervención consistió en alopurinol en dosis de 40 mg/kg/día, administración oral o intravenosa por 3 días, sin hipotermia terapéutica (24). Durante la

búsqueda sistemática se identificó un estudio en curso, diseñado como ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, denominado ALBINO (*Effect of Allopurinol in addition to hypothermia for hypoxic-ischemic brain injury*), del cual aún no se disponen resultados (29,30).

Los principales resultados sobre mortalidad y discapacidad neurológica se resumen a continuación. Cabe destacar que ninguno de los estudios incluyó desenlaces de calidad de vida.

#### 6.8.4.1.1 Alopurinol en comparación con placebo o manejo convencional, sin hipotermia terapéutica.

**Desenlace 1: mortalidad**

La revisión de Muralidharan y col. (2024) (24), incluyó 3 ensayos clínicos aleatorizados, con 191 recién nacidos con EHI moderada o severa para evaluar mortalidad hasta el primer año de vida. Comparando alopurinol (40 mg/kg/día, oral o intravenoso por 3 días) contra placebo o manejo convencional. Se identificó el desenlace 7,4 % (6/81) en el grupo con alopurinol versus 9 % (10/110) en el grupo control (RR: 0,74; IC 95 %: 0,28 a 1,96; $I^2$: 0%), lo que significa 2 fallecidos menos con alopurinol por cada 100 del grupo control (24). Esta medida no fue clínicamente relevante teniendo en cuenta el umbral establecido de 10 menos por cada 100. La certeza en la evidencia es baja debido a la imprecisión de los resultados.

La evidencia sugiere que el uso de alopurinol resulta en poca o ninguna diferencia en la mortalidad hasta el primer año de vida en comparación con

manejo convencional sin hipotermia, en los recién nacidos con EHI moderada o severa.

**Desenlace 2: discapacidad neurológica**

En la revisión de Muralidharan y col. (2024) (24), se incluyó 2 ensayos aleatorizados con 90 recién nacidos con EHI moderada o severa para evaluar el desenlace de cuadriplejía severa entre los 12 y 24 meses de edad de los sobrevivientes. Comparando alopurinol (40 mg/kg/día, oral o intravenoso por 3 días) contra placebo o manejo convencional. Se identificó el desenlace 26,7 % (12/45) en el grupo con alopurinol versus 53,3 % (24/45) en el grupo control (RR: 0,50; IC 95 %: 0,29 a 0,87; $I^2$: 0%), lo que significa 27 casos menos con alopurinol por cada 100 del grupo control (24). Esta medida fue clínicamente relevante teniendo en cuenta el umbral establecido de 10 menos por cada 100. La certeza en la evidencia es baja debido a riesgo de sesgo y evidencia indirecta.

La evidencia sugiere que el uso de alopurinol reduce la cuadriplejía severa entre los 12 y 24 meses de edad en comparación con el manejo convencional sin hipotermia, en los recién nacidos con EHI moderada o severa.

**Desenlace 3: Muerte o discapacidad neurológica**

La revisión sistemática de Muralidharan y col. (2024) (24), incluyó un ensayo aleatorizado con 56 recién nacidos con EHI moderada o severa para evaluar el desenlace compuesto de muerte o grave discapacidad del neurodesarrollo (al menos uno: parálisis cerebral severa, retraso moderado o severo del desarrollo, ceguera, sordera) entre los 12 y 24 meses de edad. Comparando alopurinol (40 mg/kg/día, intravenoso por 3 días) contra placebo. Se identificó el desenlace 39,3 % (11/28) en el grupo con alopurinol versus 53,6 % (15/28) en el grupo

control (RR: 0,73; IC 95 %: 0,41 a 1,30), lo que significa 14 casos menos con alopurinol por cada 100 del grupo control (24). La certeza es muy baja debido a imprecisión y evidencia indirecta.

La evidencia es muy incierta sobre el efecto del alopurinol en el desenlace compuesto de muerte o discapacidad neurológica, en comparación con el manejo convencional sin hipotermia en los recién nacidos con EHI moderada o severa.

**Desenlace 4: eventos adversos**

El ensayo clínico realizado por Midan y col. (2015) (31), que incluyó 70 recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada y fue incorporado en la revisión de Muralidharan y col. (2024) (24), comparó el uso de alopurinol (40 mg/kg/día, oral por 3 días) frente al manejo estándar sin hipotermia. El estudio reportó narrativamente la ausencia de eventos adversos graves; sin embargo, no presentó un análisis estadístico asociado a este desenlace (31). La certeza es muy baja debido a riesgo de sesgo e imprecisión.

En conclusión, la evidencia disponible respecto a alopurinol en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa, tratados sin hipotermia terapéutica, sugiere que el uso de alopurinol resulta en poca o ninguna diferencia en la mortalidad hasta el primer año de vida. Sin embargo, su administración puede reducir la cuadriplejía severa entre los 12 y 24 meses de edad, sin que se hayan identificado eventos adversos graves. La certeza en la evidencia es muy baja.

#### 6.8.4.2 Citicolina

De la búsqueda sistemática se identificó un único ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, realizado por Salamah y col. (2023) (22), en dos unidades de cuidado neonatal en Egipto (mayo de 2019–diciembre de 2021). El objetivo del estudio fue evaluar el efecto neuroprotector de la citicolina en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o grave que no cumplían criterios para hipotermia terapéutica. Se excluyeron recién nacidos con hipotermia terapéutica, edad gestacional < 34 semanas, malformaciones congénitas mayores o anomalías cromosómicas letales. Se comparó citicolina 10 mg/kg/12 h IV por 4 semanas más soporte estándar (n = 40) versus placebo más soporte estándar (n = 40), que incluía ventilación mecánica, soporte inotrópico y fenobarbital según necesidad. Se evaluaron desenlaces intrahospitalarios y desarrollo neurológico a los 3, 6, 9 y 12 meses (22).

Los principales resultados sobre discapacidad neurológica y eventos adversos se resumen a continuación. Cabe resaltar que en el estudio no se evaluaron desenlaces de mortalidad ni de calidad de vida.

##### 6.8.4.2.1 Citicolina en comparación con placebo, sin hipotermia terapéutica.

**Desenlace 1: discapacidad neurológica**

El estudio de Salamah y col. (2023) (22), mostró una mejoría progresiva en las puntuaciones del desarrollo mental, medidas con la escala de Griffiths (GMDS) en el grupo tratado con citicolina frente al placebo. A los 3 meses el cociente general de la escala fue de 82 en el grupo con Citicolina versus 79 en el de

placebo (DM: 3; IC 95 %: –1,17 a 7,17), a los 6 meses 88 en comparación con 80 (DM:8; IC 95 %: 3,96 a 12,04), a los 9 meses 91 en comparación con 82 (DM=9; IC 95 %: 4,39 a 13,61) y a los 12 meses las puntuaciones fueron 98 en comparación con 83 (DM = 15; IC 95 %: 9,52 a 20,48). Sin embargo, aunque las puntuaciones fueron superiores en el grupo con citicolina, las diferencias no alcanzan relevancia clínica, ya que valores superiores a 80 puntos se consideran favorables en esta población (22). La certeza fue baja por evidencia indirecta e imprecisión.

**Desenlace 2: eventos adversos**

El estudio de Salamah y col. (2023) (22), reporta de manera narrativa que la citicolina fue bien tolerada, sin efectos secundarios relevantes sobre la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria ni la presión arterial y que solo cuatro neonatos presentaron diarrea leve (22). La certeza es baja debido a riesgo de sesgo e imprecisión.

En conclusión, la evidencia disponible respecto a citicolina en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa, tratados sin hipotermia terapéutica, sugiere que el uso de citicolina resulta en ninguna diferencia clínicamente relevante en las puntuaciones del Cociente general de la escala de desarrollo mental de Griffiths en el seguimiento hasta los 12 meses de edad, y sin registrar efectos adversos importantes. La certeza en la evidencia es baja.

#### 6.8.4.3 Darbepoetina

La búsqueda sistemática permitió identificar el estudio de DuPont y col. (2021) (23), realizado en cuatro hospitales estadounidenses entre 2017 y 2019, se evaluó la seguridad y factibilidad de administrar una dosis única de Darbepoetina

alfa (10 µg/kg IV) dentro de las primeras 24 horas de vida en recién nacidos de al menos 34 semanas con encefalopatía leve. El ensayo, aleatorizado y con enmascaramiento del personal clínico, incluyó 21 neonatos: 9 recibieron Darbepoetina y 12 placebo. Se excluyeron casos con malformaciones mayores, cromosomopatías, RCIU severo, alteraciones hematológicas o inicio de hipotermia terapéutica antes de las 6 horas. Los desenlaces principales evaluaron seguridad, factibilidad, resultados intrahospitalaria y desarrollo neurológico a los 8–12 meses (23).

Los resultados de mortalidad, discapacidad neurológica y eventos adversos se resumen a continuación. No se evaluaron desenlaces de calidad de vida.

#### 6.8.4.3.1 Darbepoetina en comparación con placebo, sin hipotermia terapéutica.

**Desenlace 1: mortalidad**

En el estudio de DuPont y col. (2021) (23), no se registraron muertes en ninguno de los grupos —ni en el de Darbepoetina ni en el de placebo— durante el seguimiento hasta los 12 meses de edad (23). La certeza de la evidencia es baja debido a imprecisión de los resultados. La estimación del efecto no puede calcularse, pues no se presentaron eventos probablemente por el pequeño tamaño de muestra.

La evidencia es muy incierta sobre el efecto de la Darbepoetina en la mortalidad, en comparación con placebo en los recién nacidos con EHI leve.

**Desenlace 2: discapacidad neurológica**

En el estudio de DuPont y col. (2021) (23), el neurodesarrollo se evaluó mediante la escala Bayley-III entre los 8 y 12 meses de edad. No se observaron diferencias significativas en las puntuaciones medianas entre el grupo tratado con Darbepoetina y el grupo placebo en ninguno de los dominios evaluados: cognitivo 100 (RI: 95 - 115) en comparación con 95 (RI: 95 - 102,5); lenguaje 94 (89 a 97) en comparación con 89 (87,5 a 95,5); y motor 94 (88 a 103) en comparación con 98,5 (88,8 a 106). Asimismo, la proporción de participantes con puntuaciones inferiores a 85 fue similar entre grupos: cognitivo 0 % en ambos, lenguaje 11,1 % (1/9) frente a 9,1 % (1/11) (RR: 1,22; IC 95 %: 0,09 a 16,97), y motor 11,1 % (1/9) frente a 10 % (1/10) (RR: 1,11; IC 95 %: 0,08 a 15,3) (23). La certeza es muy baja por evidencia indirecta e imprecisión.

La evidencia es muy incierta sobre el efecto de la Darbepoetina en la discapacidad neurológica, en comparación con placebo en los recién nacidos con EHI leve.

**Desenlace 3: eventos adversos**

DuPont y col. (2021) (23), evaluaron la aparición de eventos adversos como policitemia, hipertensión arterial, infecciones, neutropenia, trombosis vascular y disfunción hepática o renal; sin embargo, no se registró ningún evento en ninguno de los grupos, ni en el tratado con Darbepoetina ni en el grupo placebo (23). La certeza es muy baja debido a riesgo de sesgo e imprecisión.

En conclusión, existe alta incertidumbre respecto al efecto de la darbepoetina sobre la mortalidad y la discapacidad neurológica en recién nacidos con EHI leve, en comparación con placebo. La certeza de la evidencia disponible es muy baja.

#### 6.8.4.4 Eritropoyetina

Tras la búsqueda sistemática de la literatura, se identificaron tres revisiones sistemáticas y cuatro estudios primarios sobre EPO que cumplieron con los criterios de inclusión. Dos de estas revisiones sistemáticas, elaboradas por Liu y col. (2021) (27) e Ivain y col. (2021) (26), analizaron en conjunto 16 ensayos clínicos aleatorizados en los que la EPO fue evaluada como monoterapia. La tercera revisión, realizada por Pan y col. (2023) (19), incluyó 11 ensayos clínicos aleatorizados y examinó tanto su uso como monoterapia como su empleo en combinación con hipotermia terapéutica. En cuanto a los estudios primarios, tres correspondieron a ensayos clínicos controlados aleatorizados que evaluaron la EPO como única intervención terapéutica: Garegrat y col. (2024) (3), Zhu y col.(2009) (5), Malla y col. (2017) (28); mientras que el ensayo de Wu y col. (2022) (20), analizó su utilización como adyuvante de la hipotermia terapéutica.

Los principales resultados sobre mortalidad, discapacidad neurológica y eventos adversos se resumen a continuación. Cabe destacar que ninguno de los estudios incluyó desenlaces de calidad de vida.

#### 6.8.4.4.1 Eritropoyetina más hipotermia terapéutica en comparación con placebo con hipotermia.

**Desenlace 1: mortalidad**

En la RSL de Pan y col. (2023) (19), el objetivo fue evaluar el efecto potencial de la EPO en la encefalopatía hipóxica neonatal. Las intervenciones analizadas consistieron en distintos esquemas y dosis de EPO endovenosa o intramuscular, en algunos estudios combinada con hipotermia terapéutica (HT) y en otros sin hipotermia, se evaluaron diferentes comparaciones. En la comparación EPO + HT en comparación con HT, para el desenlace de mortalidad en diferentes periodos se metaanalizaron los resultados de 5 ensayos clínicos con 776 recién nacidos con EHI moderada o severa. Comparando EPO (500-1000 UI/kg/dosis IV o IM en diferentes esquemas hasta de 7 dosis) más HT contra manejo convencional solo con HT; se identificó el desenlace 10,8 % (43/397) en el grupo EPO + HT versus 10,0 % (38/379) en el grupo solo HT (OR: 1,09; IC 95 %: 0,69 a 1,73; $I^2$: 0 %), lo que significa 1 fallecidos más con EPO + HT por cada 100 del grupo solo HT (19). Esta medida no fue clínicamente relevante teniendo en cuenta el umbral establecido de 10 menos por cada 100. La certeza en la evidencia es baja debido a inconsistencia e imprecisión.

La evidencia sugiere que el uso de EPO adicional al manejo convencional con hipotermia no reduce ni aumenta la mortalidad en los recién nacidos con EHI moderada o severa.

**Desenlace 2: discapacidad neurológica**

En la revisión de Pan y col. (2023) (19), se incluyó 2 ensayos aleatorizados con 486 recién nacidos con EHI moderada o severa para evaluar el desenlace de parálisis cerebral entre los 22 y 36 meses de edad de los sobrevivientes. Comparando EPO (1 000 UI/kg/dosis IV en diferentes esquemas) más hipotermia terapéutica (HT) contra manejo convencional solo con HT. Se identificó el desenlace 13,4 % (33/247) en el grupo EPO + HT en comparación con 10,9 % (26/239) en el grupo solo HT (OR: 1,26; IC 95 %: 0,73 a 2,19; $I^2$: 0 %), lo que significa 2 casos más con EPO + HT por cada 100 del grupo solo HT (19). Esta medida no fue clínicamente relevante teniendo en cuenta el umbral establecido de 10 menos por cada 100. La certeza en la evidencia es moderada debido imprecisión.

El uso de EPO adicional al manejo convencional con hipotermia probablemente no reduzca ni aumente la parálisis cerebral a los 22 – 36 meses de vida, en los recién nacidos con EHI moderada o severa.

**Desenlace 3: eventos adversos**

En el ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, realizado por Wu y col. (2022) (20), con 500 recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa, que comparó EPO (1 000 UI/kg, antes de 26 h, y a los 2, 3, 4 y 7 días) asociada a hipotermia terapéutica (n = 257) frente a placebo más hipotermia (n=243), no se observaron diferencias relevantes en la frecuencia de eventos adversos graves entre los grupos. No se registraron casos de policitemia en ninguno de los brazos del estudio. La trombocitopenia fue más frecuente en el grupo tratado con EPO + HT (45 % en comparación con 36 %); sin embargo, el estimador de efecto (RR: 1,23; IC 95 %: 0,99 a 1,53) no mostró significancia

estadística. De forma similar, la hipertensión pulmonar (20 % en comparación con 15 %; RR: 1,32; IC 95 %: 0,89 a 1,97) y la coagulación intravascular diseminada (15 % en comparación con 10 %; RR: 1,43; IC 95 %: 0,90 a 2,28) presentaron tendencias numéricas mayores en el grupo intervención, pero sin diferencias estadísticamente significativas. También se reportaron lesiones renales agudas (14 % en comparación con 10 %; RR: 1,42; IC 95 %: 0,88 a 2,30) y lesiones hepáticas agudas (50 % en comparación con 47,2 %; RR: 1,06; IC 95 %: 0,88 a 1,28), sin evidencia de incremento significativo del riesgo asociado al uso de EPO (20). La certeza global en este desenlace fue moderada por imprecisión.

#### 6.8.4.4.2 Eritropoyetina en comparación con placebo o manejo convencional sin hipotermia.

**Desenlace 1: mortalidad**

En la RSL de Ivain y col. (2021) (26), el objetivo fue examinar si la monoterapia con EPO mejora los resultados del desarrollo neurológico en lactantes a término y casi a término con encefalopatía neonatal en países de ingresos bajos a medios (PIBM). Para el desenlace de mortalidad en seguimientos de 3 a 19 meses se metaanalizaron los resultados de 5 ensayos clínicos con 348 recién nacidos con EHI moderada o severa. Comparando EPO (300-1 500 UI/kg/dosis IV o subcutánea en diferentes esquemas de hasta 7 dosis) contra manejo convencional sin hipotermia. Se identificó el desenlace 11,2 % (19/170) en el grupo de EPO versus 14,0 % (25/178) en el grupo control (RR: 0,84; IC 95 %: 0,56 a 1,27; $I^2$: 0 %), lo que significa 2 fallecidos menos con EPO por cada 100 del grupo control (26). Esta medida no fue clínicamente relevante teniendo en

cuenta el umbral establecido de 10 casos menos por cada 100. La certeza en la evidencia es baja debido a riesgo de sesgo e imprecisión.

Garegrat y col. (2024) (3), realizaron un ensayo clínico piloto, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado con minimización (balance por centro, lugar de nacimiento y gravedad) en ocho UCIN del sur de Asia (India y Bangladés), dentro del consorcio CONNECTIONS. Se incluyeron recién nacidos ≥ 36 semanas, con EHI moderada o severa. El objetivo fue evaluar factibilidad, seguridad y efectos tempranos de EPO en monoterapia (500 UI/kg por dosis IV o SC ≤ 6 h de vida, segunda a 12 a 24 h y dosis 3 a 9 cada 24 h, hasta el día 8) frente a placebo más cuidados intensivos estándar. El desenlace de mortalidad antes del alta se identificó en el 19,2 % (5/26) en el grupo de EPO versus 45,8 % (11/24) en el grupo control (RR: 0,42; IC 95 %: 0,17 a 1,03), lo que significa 31 fallecidos menos con EPO por cada 100 del grupo control (3). Esta medida fue clínicamente relevante teniendo en cuenta el umbral establecido de 10 casos menos por cada 100. La certeza en la evidencia es baja debido a imprecisión (3).

La evidencia sugiere que el uso de EPO resulte en una gran reducción de la mortalidad antes del alta hospitalaria en comparación con el manejo convencional en escenarios sin hipotermia, en los recién nacidos con EHI moderada o severa.

**Desenlace 2: discapacidad neurológica**

En la RSL de Ivain y col. (2021) (26), para el desenlace de parálisis cerebral a los 18-19 meses se metaanalizaron los resultados de 2 ensayos clínicos con 230 recién nacidos con EHI moderada o severa. Comparando EPO (300-500

UI/kg/dosis IV o subcutánea en diferentes esquemas de hasta 7 dosis) contra manejo convencional sin hipotermia. Se identificó el desenlace 13,4 % (15/112) en el grupo de EPO versus 28,8 % (34/118) en el grupo control (RR: 0,47; IC 95 %: 0,28 a 0,80; $I^2$: 0%), lo que significa 15 fallecidos menos con EPO por cada 100 del grupo control (26). Esta medida fue clínicamente relevante teniendo en cuenta el umbral establecido de 10 casos menos por cada 100. La certeza en la evidencia es moderada debido a imprecisión.

El uso de EPO probablemente resulte en una reducción de la parálisis cerebral a los 18-19 meses de vida, en comparación con el manejo convencional en escenarios sin hipotermia, en los recién nacidos con EHI moderada o severa.

Liu y col. (2021) (27), llevaron a cabo una revisión sistemática con el propósito de evaluar el pronóstico a largo plazo de la encefalopatía hipóxico-isquémica tratada únicamente con EPO. Como intervención se evaluó la EPO, administrada dentro de las primeras 24-48 horas de vida, vía intravenosa en diversos esquemas, durante 2 a 4 semanas. El grupo comparador recibió placebo o manejo general de soporte. Para el desenlace de índice de desarrollo mental (MDI) <70 a los 6-19 meses (con escala Bayley II) se metaanalizaron los resultados de 11 ensayos clínicos con 918 recién nacidos con EHI moderada o severa. Se identificó el desenlace 4,8 % (22/459) en el grupo de EPO en comparación con 16,5 % (75/459) en el grupo control (RR: 0,36; IC 95 %: 0,24 a 0,54; $I^2$: 0 %), lo que significa 11 casos menos con EPO por cada 100 del grupo control (27). Esta medida fue clínicamente relevante teniendo en cuenta el umbral establecido de 10 casos menos por cada 100. La certeza en la evidencia es baja debido a imprecisión y riesgo de sesgo.

En el mismo estudio, se evaluó el desenlace índice de desarrollo psicomotor (PDI) < 70 a los 6-19 meses (con escala Bayley II) al metaanalizar los resultados

de 10 ensayos clínicos con 769 recién nacidos con EHI moderada o severa. Se identificó el desenlace 5,4 % (23/389) en el grupo de EPO en comparación con 17,6 % (67/380) en el grupo control (RR: 0,37; IC 95 %: 0,24 a 0,56; $I^2$: 0 %), lo que significa 11 casos menos con EPO por cada 100 del grupo control (27). Esta medida fue clínicamente relevante teniendo en cuenta el umbral establecido de 10 casos menos por cada 100. La certeza en la evidencia es baja debido a imprecisión y riesgo de sesgo.

El uso de EPO puede reducir la proporción de lactantes con retraso cognitivo o motor grave entre los 6 y los 19 meses de vida, en comparación con el manejo convencional en escenarios sin hipotermia.

Zhu y col. (2009) (5), llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado entre agosto de 2003 y enero de 2007 en dos centros neonatales en Zhengzhou, China. El propósito era evaluar la eficacia y la seguridad de la EPO en la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. El estudio tuvo un cegamiento parcial: médicos y enfermeras no estuvieron cegados, solo los evaluadores de desenlaces sí lo estuvieron. Se enrolaron 167 recién nacidos > 37 semanas con EHI, de los cuales 83 se asignaron a la intervención de EPO 300 o 500 UI/kg/dosis subcutánea interdiario por 2 semanas (iniciado en las primeras 48 horas de vida), y 80 a tratamiento convencional. Para el desenlace de compuesto de discapacidad moderada o severa a los 18 meses (Parálisis cerebral, Hipoacusia severa, ceguera, BSID-II – MDI < 70, Palisano 3 a 5 de función motora gruesa) se identificó 21,4 % (15/70) en el grupo de EPO versus 40,8 % (31/76) en el grupo control (RR: 0,62; IC 95 %: 0,41 a 0,94), lo que significa 17 casos menos con EPO por cada 100 del grupo control (5). Esta medida fue clínicamente relevante teniendo en cuenta el umbral establecido de 10 casos menos por cada 100. La certeza en la evidencia es baja debido a imprecisión y riesgo de sesgo.

El uso de EPO puede reducir la proporción de lactantes con discapacidad moderada o severa a los 18 meses de vida, en comparación con el manejo convencional en escenarios sin hipotermia.

**Desenlace 3: mortalidad o discapacidad**

En la RSL de Ivain y col. (2021) (26), para el desenlace de compuesto de mortalidad o discapacidad a los 18 meses (Discapacidad: Parálisis cerebral, Hipoacusia severa, ceguera, BSID-II – MDI menor a 84, al menos nivel 2 en GMFCS, o epilepsia persistente) se metaanalizaron los resultados de 3 ensayos clínicos con 298 recién nacidos con EHI moderada o severa. Comparando EPO (300-1000 UI/kg/dosis IV o subcutánea en diferentes esquemas de hasta 7 dosis) contra manejo convencional sin hipotermia. Se identificó el desenlace 27,6 % (40/145) en el grupo de EPO versus 49,7 % (76/153) en el grupo control (RR: 0,56; IC 95 %: 0,42 a 0,75; $I^2$: 0 %), lo que significa 22 fallecidos menos con EPO por cada 100 del grupo control (26). Esta medida fue clínicamente relevante teniendo en cuenta el umbral establecido de 10 casos menos por cada 100. La certeza en la evidencia es moderada por sesgo de publicación.

El uso de EPO probablemente resulta en una reducción del desenlace compuesto de mortalidad o discapacidad a los 18 meses de vida, en comparación con el manejo convencional en escenarios sin hipotermia.

**Desenlace 4: eventos adversos**

Malla y col. (2017) (28), realizaron un ensayo clínico con asignación aleatoria realizada por algoritmo de bloques permutados aleatorios con tamaños de bloque de dos y cuatro, y doble ciego. Se llevó a cabo en la unidad de cuidados intensivos neonatales del *Sheri Kashmir Institute of Medical Sciences* (SKIMS),

Srinagar, Cachemira, un hospital de atención terciaria en el norte de India, desde diciembre de 2012 hasta noviembre de 2015. El objetivo era evaluar si la EPO es eficaz y puede utilizarse en entornos con recursos limitados, donde la hipotermia no está disponible o no lo está para todos los recién nacidos. La intervención consistió en la administración de EPO 500 UI /kg IV, interdiario por 5 dosis dentro de las primeras 6 horas de vida en Neonatos ⩾ 37 semanas con evidencia de EHI moderada o severa, comparada con solución salina como placebo, bajo el mismo esquema. Durante la estancia hospitalaria no se observaron diferencias significativas entre el grupo tratado con EPO y el grupo placebo en cuanto a eventos adversos como falla renal (40 % en comparación con 56 %; RR: 0,71; IC 95 %: 0,45 a 1,12), hipotensión que requirió vasopresores (60 % en comparación con 66 %; RR: 0,90; IC 95 % 0,65 a 1,26), falla hepática (36 % en comparación con 42 %; RR: 0,85; IC 95 % 0,49 a 1,42), enterocolitis necrotizante (2 % en comparación con 8 %; RR: 0,25 ; IC 95 % 0,01 a 2,27) o coagulación intravascular diseminada (30 % en comparación con 36 %; RR: 0,83; IC 95 % 0,44 a 1,54) (28).
En conclusión, la evidencia disponible sobre el uso de EPO en recién nacidos con EHI moderada o severa que reciben hipotermia terapéutica, sugiere que su administración adicional al manejo estándar no reduce ni aumenta la mortalidad. Asimismo, probablemente no genere diferencias en la ocurrencia de parálisis cerebral a los 22–36 meses de vida o eventos adversos, en comparación con el uso exclusivo de hipotermia terapéutica.

En contraste, en contextos sin hipotermia terapéutica, la evidencia sugiere que el uso de EPO resulte en una gran reducción de la mortalidad antes del alta hospitalaria en comparación con el manejo convencional, en los recién nacidos con EHI moderada o severa. Además, probablemente resulte en una ligera reducción de la parálisis cerebral a los 18-19 meses de vida, el retraso cognitivo o motor grave entre los 6 y los 18 meses, y de la discapacidad moderada o

severa alrededor de los 18 meses de vida, sin diferencias significativas en la ocurrencia de eventos adversos.

En conjunto, la certeza de la evidencia disponible para este agente neuroprotector es baja.

#### 6.8.4.5 Melatonina

Se identificaron mediante la búsqueda sistemática una RSL y un estudio primario relacionados con melatonina que cumplían los criterios de inclusión. La revisión de Ahmed y col. (2021) (11) incluyó metaanálisis que evaluaron la melatonina como terapia adyuvante de la hipotermia terapéutica, en tanto que el ensayo clínico de Ahmad y col. (2018) (25) analizó su uso como monoterapia.

A continuación, se sintetizan los principales hallazgos sobre los desenlaces de mortalidad y discapacidad neurológica en los estudios, según las diferentes comparaciones del uso de melatonina. Cabe señalar que ninguno de los estudios informó resultados relacionados con calidad de vida.

##### 6.8.4.5.1 Melatonina más hipotermia terapéutica en comparación con terapia estándar que incluye hipotermia terapéutica.

**Desenlace 1: mortalidad**

En la RSL de Ahmed y col. (2021) (11), el objetivo fue describir la evidencia clínica disponible sobre la melatonina como una terapia potencial para la encefalopatía neonatal. Para el desenlace de mortalidad antes del alta hospitalaria se metaanalizaron los resultados de 2 ensayos clínicos con 54 recién

nacidos con EHI moderada o severa. Comparando melatonina (5 o 10 mg/kg, intravenosa u oral durante 3 o 5 días) más hipotermia terapéutica (HT) contra manejo convencional con solo HT. Se identificó el desenlace 7,4 % (2/27) en el grupo de Melatonina + HT versus 18,5 % (5/27) en el grupo control (RR: 0,42; IC 95 %: 0,08 a 2,16; $I^2$: 0 %), lo que significa 11 fallecidos menos con melatonina + HT por cada 100 del grupo de solo hipotermia (17 menos a 21 más) (11). Esta medida fue clínicamente relevante teniendo en cuenta el umbral establecido de 10 casos menos por cada 100; sin embargo, la certeza en la evidencia es muy baja debido a imprecisión.

La evidencia es muy incierta sobre el efecto de la Melatonina como adyuvante de hipotermia en la mortalidad, en comparación con el manejo convencional con solo hipotermia

**Desenlace 2: discapacidad neurológica**

La revisión sistemática de Ahmed y col. (2021) (11), incluyó un ensayo aleatorizado, el de Calero y col. (2020) (32), con 25 recién nacidos con EHI moderada o severa para evaluar el desenlace Puntuación cognitiva de BSID III a los 18 meses de edad. Comparando melatonina (5 mg/kg IV, por por 3 días) más hipotermia terapéutica (HT) contra manejo convencional con solo HT. La media de la puntuación cognitiva en el grupo de melatonina + HT fue de 101,25 ± 21,51 versus 85,56 ± 17,40 en el grupo de sólo hipotermia (DM: 15,69; IC 95 %: -0,4 a 31,8. Calculado por revisor), la diferencia no se consideró significativa. La certeza en la evidencia es baja debido a imprecisión.

La evidencia sugiere el uso de Melatonina como adyuvante de hipotermia resulta en poca diferencia en la puntuación cognitiva (BSID II) a los 18 meses, en comparación con el manejo convencional con solo hipotermia.

#### 6.8.4.5.2 Melatonina en comparación con manejo convencional sin hipotermia terapéutica

Solo un estudio analizó esta comparación, y lo hizo respecto al desenlace de mortalidad neonatal, tal como se describe a continuación.

**Desenlace 1: mortalidad**

El ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento de Ahmad y col. (2018) (25), llevado a cabo en Pakistán entre octubre de 2016 y marzo de 2017, incluyó a 80 recién nacidos a término o pretérmino tardío con EHI que ingresaron a la unidad neonatal dentro de las primeras 12 horas de vida. La administración de 10 mg de melatonina por sonda nasogástrica, en comparación con la terapia estándar, redujo la mortalidad neonatal (seguimiento hasta 28 días), especialmente en los casos de EHI severa. En el análisis global, la mortalidad fue del 12,5 % (5/40) en el grupo con melatonina y del 35 % (14/40) en el grupo control (RR: 0,36; IC 94%: 0,14 a 0,89; cálculo del revisor) lo que significa 22 fallecidos menos con melatonina por cada 100 del grupo control. Entre los neonatos con EHI severa, la mortalidad fue del 21,1 % (4/19) en el grupo con melatonina frente al 55 % (11/20) en el grupo control (RR: 0,38; IC 94%: 0,15 a 0,99; cálculo del revisor). En los recién nacidos con EHI leve o moderada no se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre ambos grupos (25). La certeza en la evidencia es muy baja por riesgo de sesgo (sin enmascaramiento y con información insuficiente sobre las pérdidas de participantes) e imprecisión.

La evidencia es muy incierta sobre el efecto de la Melatonina en la mortalidad, en comparación con el manejo convencional sin hipotermia.

En conclusión, la evidencia disponible sobre el uso de melatonina como terapia complementaria a la hipotermia en recién nacidos con EHI moderada o severa es muy incierta respecto a su efecto sobre la mortalidad. Del mismo modo, existe gran incertidumbre acerca de su impacto en las puntuaciones cognitivas (BSID II) a los 18 meses, en comparación con el manejo convencional con solo hipotermia. De forma similar, en contextos sin hipotermia, la evidencia es muy incierta sobre su efecto sobre la mortalidad, en relación con el manejo convencional. En conjunto, la certeza global de la evidencia identificada para este agente neuroprotector es muy baja.

#### 6.8.4.6 Sulfato de Magnesio

Tras la búsqueda sistemática de la literatura, se identificaron dos revisiones sistemáticas que cumplieron los criterios de inclusión, la de Shepherd y col. (2024) (9) y la de Gowda y col. (2023) (10). En cuanto a estudios primarios, se identificaron nueve ensayos clínicos que no se incluyeron en la síntesis debido a que los resultados relevantes de los mismos ya hacían parte de los metaanálisis de las revisiones sistemáticas incluidas.

A continuación, se presenta el resumen de los principales resultados concernientes a los desenlaces de mortalidad, discapacidad neurológica, y eventos adversos, considerando las distintas comparaciones en las que se evaluó el uso de sulfato de magnesio. Cabe aclarar que no se evaluaron desenlaces de calidad de vida.

### 6.8.4.6.1 Sulfato de magnesio más hipotermia terapéutica en comparación con terapia estándar que incluye hipotermia terapéutica.

**Desenlace 1: mortalidad**

Shepherd y col. (2024) (9), llevaron a cabo una revisión sistemática con metaanálisis. El propósito del estudio fue revisar la evidencia sobre los efectos del sulfato de magnesio ($MgSO_4$) neonatal para la neuroprotección en la asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI). Las intervenciones analizadas consistieron en distintos esquemas de $MgSO_4$ (250 mg/kg, IV, hasta 3 dosis), en algunos estudios combinada con hipotermia terapéutica (HT) y en otros sin hipotermia, se evaluaron diferentes comparaciones. En la comparación MgSO4 + HT en comparación con HT, para el desenlace de muerte neonatal se metaanalizaron los resultados de 3 ensayos clínicos con 269 recién nacidos con EHI moderada o severa. Se identificó que en el grupo de MgSO4 + HT fallecieron 9,7 % (13/134) versus 14,8 % (20/135) en el grupo de solo HT (RR: 0,66; IC 95 %: 0,34 a 1,26; $I^2$: 0 %), lo que significa 5 fallecidos menos con $MgSO_4$ + HT por cada 100 del grupo solo HT (9). Esta medida no fue clínicamente relevante teniendo en cuenta el umbral establecido de 10 menos por cada 100. La certeza en la evidencia es baja por riesgo de sesgo e imprecisión. La RSL con metaanálisis de Gowda y col. (2023) (10), analizó la mortalidad utilizando los mismos ensayos clínicos incluidos en el estudio de Shepherd y col. (2024) (9), y reportó resultados coincidentes.

La evidencia sugiere que el uso de Sulfato de magnesio adicional al manejo convencional con hipotermia no reduce ni aumenta la mortalidad en EHI moderada o severa.

**Desenlace 2: mortalidad o discapacidad neurológica**

La revisión de Shepherd y col. (2024) (9), en la comparación MgSO4 + HT en comparación con HT, para el desenlace compuesto de Muerte o puntuación en *las Developmental Assessment Scales for Indian Infants* (DASII) menor de 70 a los 12 meses, incluyó un único ensayo clínico aleatorizado con 115 recién nacidos con EHI moderada o severa. Comparando $MgSO_4$ (250 mg/kg, IV, hasta 3 dosis) más HT contra manejo convencional solo con HT; se identificó el desenlace 24,1 % (14/58) en el grupo $MgSO_4$ + HT versus 33,3 % (19/57) en el grupo solo HT (RR: 0,72; IC 95 %: 0,40 a 1,30), lo que significa 9 casos menos con MgSO4 + HT por cada 100 del grupo solo HT (9). Esta medida no fue clínicamente relevante teniendo en cuenta el umbral establecido de 10 menos por cada 100. La certeza en la evidencia es muy baja debido a riesgo de sesgo e imprecisión.

La evidencia es muy incierta sobre el efecto del Sulfato de magnesio como adyuvante de hipotermia en la discapacidad neurológica o mortalidad, en comparación con el manejo convencional con solo hipotermia.

**Desenlace 3: eventos adversos**

En la revisión de Shepherd y col. (2024) (9), la comparación entre sulfato de magnesio más hipotermia terapéutica contra hipotermia terapéutica sola, para el desenlace de Hipotensión severa, no se observó diferencias significativas entre los dos grupos (2 ECA; 26,0 % en comparación con 35,7 %; RR: 0,74; IC 95 %: 0,48 a 1,12; $I^2$: 0 %) (9). En la revisión de Gowda y col. (2023) (10), los hallazgos fueron similares, pues no se observó diferencias estadísticamente significativas en cuanto hipotensión entre los grupos de sulfato de magnesio más hipotermia en comparación con hipotermia sola (3 ECA; 47,8% en comparación con 48,9%; RR: 1,00; IC 95 %: 0,71 a 1,40) (10).

En la RSL de Shepherd y col. (2024) (9), la comparación entre sulfato de magnesio más hipotermia terapéutica contra hipotermia terapéutica sola, para el desenlace de Falla renal, incluyó un único ensayo clínico aleatorizado con 60 participantes, en el cual no se observó diferencias significativas entre los dos grupos (44,8 % en comparación con 45,2%; RR: 0,99; IC 95 %: 0,57 a 1,74) (9).

En la revisión de Shepherd y col. (2024) (9), la comparación entre sulfato de magnesio más hipotermia terapéutica contra hipotermia terapéutica sola, para el desenlace de Trombocitopenia, no se observó diferencias significativas entre los dos grupos (3 ECA; 50,0 % en comparación con 45,2 %; RR: 1,11; IC 95 %: 0,87 a 1,42; $I^2$: 0 %) (9).

En la revisión de Shepherd y col. (2024) (9), la comparación entre sulfato de magnesio más hipotermia terapéutica contra hipotermia terapéutica sola, para el desenlace de Enterocolitis necrotizante, incluyó un único ensayo clínico aleatorizado con 60 participantes, en el que además de presentar una baja

proporción del evento, no se observó diferencias significativas entre los dos grupos (0 % en comparación con 6,4 %; RR: 0,21; IC 95 %: 0,01 a 4,26) (9).

#### 6.8.4.6.2 Sulfato de magnesio en comparación con placebo o terapia estándar sin hipotermia terapéutica.

**Desenlace 1: mortalidad**

En la RSL de Shepherd y col. (2024) (9), en la comparación $MgSO_4$ en comparación con placebo o ausencia de tratamiento, para el desenlace de muerte antes del alta hospitalaria se metaanalizaron los resultados de 13 ensayos clínicos con 1033 recién nacidos con EHI moderada o severa. Comparando $MgSO_4$ (250 mg/kg, IV, hasta 3 dosis) contra manejo convencional sin hipotermia. Se identificó el desenlace 16,3 % (84/516) en el grupo de $MgSO_4$ en comparación con 24,4 % (126/517) en el grupo control (RR: 0,68; IC 95 %: 0,53 a 0,86; $I^2$:22 %), lo que significa 8 fallecidos menos con $MgSO_4$ por cada 100 del grupo control (9). Esta medida no fue clínicamente relevante teniendo en cuenta el umbral establecido de 10 casos menos por cada 100. La certeza en la evidencia es muy baja debido a riesgo de sesgo e inconsistencia.

La evidencia es muy incierta sobre el efecto del Sulfato de magnesio en la mortalidad, en comparación con el manejo convencional sin hipotermia

En la RSL con metaanálisis de Gowda y col. (2023) (10), la comparación entre sulfato de magnesio con terapia estándar, para el desenlace de mortalidad no mostró diferencias significativas entre los dos grupos (13 ECA; 24,5 % en comparación con 27,2 %; RR: 0,86; IC 95 %: 0,72–1,03; $I^2$: 0 %) (10).

**Desenlace 2: mortalidad más discapacidad neurológica**

En la RSL con metaanálisis de Shepherd y col. (2024) (9), la comparación entre sulfato de magnesio y placebo o ausencia de tratamiento para el desenlace de Muerte o discapacidad neurológica a los 12 meses incluyó un único ensayo clínico aleatorizado con 27 participantes. Se identificó el desenlace 13,6 % (3/22) en el grupo de $MgSO_4$ versus 100,0 % (5/5) en el grupo control (RR: 0,52; IC 95 %: 0,14 a 1,89), lo que significa 48 fallecidos menos con $MgSO_4$ por cada 100 del grupo control (de 86 menos a 89 más) (9). La certeza en la evidencia es muy baja debido a riesgo de sesgo e imprecisión.

La evidencia es muy incierta sobre el efecto del Sulfato de magnesio en la mortalidad o discapacidad neurológica, en comparación con el manejo convencional sin hipotermia.

**Desenlace 3: eventos adversos**

En la revisión de Shepherd y col. (2024) (9), la comparación entre sulfato de magnesio y placebo o ausencia de tratamiento para el desenlace de Hipotensión que requiere soporte con vasopresores, incluyó un único ensayo clínico aleatorizado con 40 participantes, en el cual no se observó diferencias significativas entre los dos grupos (35,0 % en comparación con 25,0 %; RR: 1,40; IC 95 %: 0,53 a 3,68) (9). De manera similar, en la RSL de Gowda y col. (2023) (10), la comparación entre sulfato de magnesio con manejo estándar, para el desenlace de hipotensión, no evidenciaron diferencias significativas entre los dos grupos (5 ECA; 41,2 % en comparación con 37,9 %; RR: 1,02; IC 95 %: 0,88 a 1,18; $p$ = 0,82) (10).

En la RSL de Shepherd y col. (2024) (9), la comparación entre sulfato de magnesio y placebo o ausencia de tratamiento para el desenlace de Coagulación

intravascular diseminada, incluyó un único ensayo clínico aleatorizado con 40 participantes, en el cual no se observó diferencias significativas entre los dos grupos (10,0 % en comparación con 10,0 %; RR: 1,00; IC 95 %: 0,16 a 6,42) (9).

En la revisión de Shepherd y col. (2024) (9), la comparación entre sulfato de magnesio y placebo o ausencia de tratamiento para el desenlace de Falla renal, incluyó un único ensayo clínico aleatorizado con 40 participantes, en el cual no se observó diferencias significativas entre los dos grupos (60,0 % en comparación con 55,0 %; RR: 1,09; IC 95 %: 0,64 a 1,86) (9).

En la revisión de Shepherd y col. (2024) (9), la comparación entre sulfato de magnesio y placebo o ausencia de tratamiento para el desenlace de Disfunción hepática, incluyó un único ensayo clínico aleatorizado con 40 participantes, en el cual no se observó diferencias significativas entre los dos grupos (15,0 % en comparación con 15,0 %; RR: 1,00; IC 95 %: 0,23 a 4,37) (9).

En conclusión, la evidencia disponible sobre el uso de sulfato de magnesio en recién nacidos con EHI moderada o severa que reciben hipotermia terapéutica, sugiere que su administración adicional al manejo estándar no reduce ni aumenta la mortalidad. Existe gran incertidumbre respecto a su efecto sobre el desenlace compuesto de discapacidad o mortalidad. No se observaron diferencias relevantes en la frecuencia de eventos adversos en comparación con el uso exclusivo de hipotermia terapéutica.

De manera similar, en escenarios sin hipotermia terapéutica, la evidencia es muy incierta acerca del efecto del sulfato de magnesio tanto en la mortalidad como en el desenlace compuesto de mortalidad o discapacidad neurológica. En estos

estudios, tampoco se observaron diferencias significativas en la ocurrencia de eventos adversos frente al manejo convencional sin hipotermia.

En conjunto, la certeza global de la evidencia identificada para este agente neuroprotector es muy baja.

#### 6.8.4.7 Topiramato

La búsqueda sistemática permitió identificar dos ensayos clínicos que cumplían los criterios de inclusión y evaluaban el efecto neuroprotector del topiramato en encefalopatía hipóxico-isquémica. Los dos estudios evaluaron al fármaco en combinación con hipotermia terapéutica; no se identificaron estudios de topiramato como monoterapia.

Se resumen a continuación los principales hallazgos sobre mortalidad, discapacidad neurológica y eventos adversos. Los estudios no evaluaron desenlaces de calidad de vida.

##### 6.8.4.7.1 Topiramato más hipotermia terapéutica en comparación con terapia estándar que incluye hipotermia

**Desenlace 1: mortalidad**

Nuñez y col. (2019) (21), llevaron a cabo un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, controlado, doble ciego en España (junio de 2014–diciembre de 2016). El objetivo principal era evaluar si la adición de Topiramato (TPM) al tratamiento de hipotermia reducía la actividad convulsiva en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Se incluyeron 106 recién nacidos con EHI moderada o severa, quienes fueron asignados a recibir TPM (10 mg/kg/día por

sonda orogástrica, una dosis/día por 3 días) más hipotermia terapéutica (HT) comparado con placebo más HT. Para evaluar mortalidad antes del alta hospitalaria se identificó el desenlace 9,2 % (5/54) en el grupo TPM + HT versus 19,2 % (10/52) en el grupo solo HT (RR: 0,48; IC 95 %: 0,18 a 1,31), lo que significa 10 fallecidos menos con TPM + HT por cada 100 del grupo solo HT (21). Esta medida fue clínicamente relevante teniendo en cuenta el umbral establecido de 10 menos por cada 100. La certeza en la evidencia es baja debido a imprecisión.

La evidencia sugiere que el uso adicional de Topiramato al manejo convencional con hipotermia reduce ligeramente la mortalidad.

**Desenlace 2: discapacidad neurológica**

Filippi y col. (2017) (12) llevaron a cabo un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, piloto, sin cegamiento de tratadores/pacientes en Italia (junio de 2014–diciembre de 2016). El objetivo principal era evaluar seguridad y eficacia de topiramato (TPM) añadido a hipotermia terapéutica (HT) en recién a término con EHI moderada o severa. Se incluyeron 44 participantes, quienes fueron asignados a recibir TPM (10 mg/kg/día por sonda orogástrica, una dosis/día por 3 días) más hipotermia terapéutica (HT) comparado con manejo estándar que incluía HT (12).

Para el desenlace Puntuaciones < 70 en Bayley III a los 18-24 meses, se evaluó por separado cada componente: cognitivo, motor y lenguaje.

Puntuaciones < 70 en el componente cognitivo se identificó en el 30 % (6/20) en el grupo TPM + HT en comparación con 27,3 % (6/22) en el grupo solo HT (RR: 1,10; IC 95 %: 0,42 a 2,86), lo que significa 3 casos más con TPM + HT

por cada 100 del grupo solo HT. Puntuaciones < 70 en el componente motor se identificó en el 30 % (6/20) en el grupo TPM + HT en comparación con 31,8 % (7/22) en el grupo solo HT (RR: 0,90; IC 95 %: 0,37 a 2,22), lo que significa 3 casos menos con TPM + HT por cada 100 del grupo solo HT. Puntuaciones < 70 en el componente lenguaje se identificó en el 38,9 % (7/18) en el grupo TPM + HT versus 33,3 % (7/21) en el grupo solo HT (RR: 1,67; IC 95 %: 0,51 a 2,70), lo que significa 22 casos más con TPM + HT por cada 100 del grupo solo HT (12). Las medidas en las dimensiones cognitiva y motora no fueron clínicamente relevantes teniendo en cuenta el umbral establecido de 10 menos por cada 100. En la dimensión de lenguaje fue clínicamente relevante, pero sin significancia estadística. La certeza en la evidencia es muy baja debido a riesgo de sesgo e imprecisión.

La evidencia es muy incierta sobre el efecto del Topiramato como adyuvante de hipotermia en las puntuaciones de la escala Bayley III a los 18-24 meses, en comparación con el manejo convencional con solo hipotermia.

**Desenlace 3: eventos adversos**

En el ensayo de Filippi (2017), no se encontraron diferencias significativas entre los recién nacidos tratados con topiramato y los controles, excepto por una frecuencia cardíaca, $PCO_2$ y exceso de bases ligeramente menores en el grupo tratado en los tiempos finales del seguimiento, sin relevancia clínica (12).

En conclusión, la evidencia disponible sobre el uso de topiramato en recién nacidos con EHI moderada o severa tratados con hipotermia terapéutica sugiere que su administración complementaria al manejo estándar podría reducir ligeramente la mortalidad. Sin embargo, existe gran incertidumbre respecto a su efecto sobre las puntuaciones de la escala Bayley III a los 18–24 meses, en

comparación con el uso exclusivo de hipotermia. No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos entre grupos. En conjunto, la certeza de la evidencia disponible para este agente neuroprotector es muy baja.

#### 6.8.4.8 Xenón

Tras la búsqueda sistemática de la literatura, se identificaron dos revisiones sistemáticas y un ensayo clínico que cumplían los criterios de inclusión y evaluaban el xenón como agente neuroprotector. Todos los estudios analizaron su uso como adyuvante de la hipotermia terapéutica.
Tanto la revisión sistemática de Rüegger y col. (2018) (13), como la de Law y col. (2018) (33) incluyeron en su análisis únicamente el estudio Total Body Hypothermia plus Xenon (TOBY-Xe) de Azzopardi y col. (2016) (34). Este fue un ensayo clínico aleatorizado que incluyó 96 recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa, realizado en tres centros hospitalarios de Londres donde se usó Xenón al 30 % administrado a través de un tubo endotraqueal por 24 horas e Hipotermia corporal total (33,5 °C, equipo con control servoasistido) iniciada antes de las 6 horas de vida por 72 horas. Posteriormente, en 2019, se publicaron los resultados del seguimiento neurológico a los 2–3 años y su correlación con biomarcadores cerebrales (14).

A continuación, se presenta una síntesis de los principales hallazgos en relación con los desenlaces de mortalidad, discapacidad neurológica y eventos adversos. Es importante señalar que en los estudios no se reportó resultados sobre calidad de vida.

#### 6.8.4.8.1 Xenón con hipotermia terapéutica en comparación con manejo convencional que incluye hipotermia terapéutica.

**Desenlace 1: mortalidad**

La revisión sistemática de Rüegger y col. (2018) (13), comparó xenón más hipotermia terapéutica frente a hipotermia sola, incluyendo un ensayo aleatorizado (n = 92). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad antes del alta hospitalaria: 24 % (11/46) en el grupo con xenón versus 20 % (9/46) en el grupo control, lo que significa 4 fallecidos más con xenón + HT por cada 100 del grupo solo HT (RR: 1,22; IC 95 %: 0,56 a 2,67) (13). Esta medida no fue clínicamente relevante teniendo en cuenta el umbral establecido de 10 menos por cada 100. La revisión de Law y col. (2018) (33), basada en el mismo ensayo, reportó resultados equivalentes, sin diferencias entre las intervenciones. La certeza en la evidencia es baja por imprecisión.

Azzopardi y col. (2019) (14), informaron los resultados de mortalidad a los 2–3 años de seguimiento de los participantes de su ensayo clínico, sin evidenciar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. La mortalidad fue de 26,8 % (12/46) en el grupo que recibió xenón combinado con hipotermia terapéutica, frente a 21,7 % (10/46) en el grupo con hipotermia sola (RR: 1,2; IC 95 %: 0,58 a 2,5), lo que significa 4 fallecidos más con Xenón + HT por cada 100 del grupo solo HT (14). Esta medida no fue clínicamente relevante teniendo en cuenta el umbral establecido de 10 menos por cada 100. La certeza en la evidencia es baja debido a imprecisión.

La evidencia sugiere que el uso de Xenón adicional al manejo convencional con hipotermia no reduce ni aumenta la mortalidad antes del alta ni en el seguimiento a 2-3 años en los recién nacidos con EHI moderada o severa.

**Desenlace 2: discapacidad neurológica**

En el ensayo clínico de Azzopardi y col. (2019) (14), evaluaron el desarrollo cognitivo, del lenguaje y motor a los 2–3 años mediante la escala Bayley III, sin diferencias significativas entre los grupos de xenón más hipotermia terapéutica (n = 32) y solo hipotermia (n = 30). Las medianas fueron: cognitivo 90 en comparación con 90 (DM: 0; IC 95 %: 0 a 5), lenguaje 92,5 en comparación con 91 (DM: 1,5; IC 95 %: 0 a 3) y motor 97 en comparación con 94 (DM: 3; IC 95 %: 0 a 8) (14). La certeza en la evidencia es baja debido a riesgo de sesgo e imprecisión.

La evidencia sugiere que el uso de Xenón adicional al manejo convencional con hipotermia puede resultar en poca o ninguna diferencia en los puntajes de la escala de desarrollo de Bayley III a los 2-3 años, en los recién nacidos con EHI moderada o severa.

**Desenlace 3: eventos adversos**

En la revisión sistemática de Rüegger y col. (2018) (13), que incluyó un ensayo aleatorizado, se evaluaron los eventos adversos asociados al uso combinado de xenón e hipotermia terapéutica en comparación con la hipotermia sola. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para ninguno de los desenlaces analizados. La arritmia cardíaca (frecuencia cardíaca < 80 lpm) se presentó en el 4 % (2/46) del grupo con xenón frente al 9 % (4/46) del grupo control (RR: 0,50; IC 95 %: 0,10 a 2,66). La hipotensión persistente

(presión arterial media < 40 mmHg) ocurrió en el 67 % (31/46) y 63 % (29/46) de los participantes, respectivamente (RR: 1,07; IC 95 %: 0,79 a 1,44). El deterioro respiratorio, definido como la presencia de neumonía, fuga aérea, hemorragia pulmonar o hipertensión pulmonar persistente, se reportó en el 17 % (8/46) del grupo con xenón y en el 15 % (7/46) del grupo control (RR: 1,14; IC 95 %: 0,45 a 2,89) (13). La certeza en la evidencia es moderada debido a imprecisión.

La evidencia sugiere que el uso de xenón con hipotermia terapéutica no reduce ni aumenta los eventos de arritmia cardiaca, hipotensión persistente o deterioro respiratorio, en comparación con el uso de solo hipotermia en los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa.

En conclusión, la evidencia disponible sobre el uso de xenón en recién nacidos con EHI moderada o severa que reciben hipotermia terapéutica, sugiere que su administración adicional al manejo estándar no reduce ni aumenta la mortalidad antes del alta hospitalaria. Además, resulta en poca o ninguna diferencia en los puntajes de la escala de desarrollo de Bayley III a los 2-3 años de vida o en la ocurrencia de eventos adversos, en comparación con el uso exclusivo de hipotermia terapéutica. En conjunto, la certeza de la evidencia disponible para este agente neuroprotector es baja.

### 6.8.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

La evidencia que sustenta los dominios EtD fue recopilada a partir de múltiples fuentes complementarias. En primer lugar, se utilizó la revisión sistemática realizada para dar respuesta a la pregunta específica de investigación (Anexo 15). Adicionalmente, se llevó a cabo una revisión complementaria de factores contextuales relevantes para la toma de decisiones (Anexo 19). Esta información

se integró con la evidencia aportada por los expertos clínicos, así como con datos procedentes de bases de datos nacionales, en particular las bases del INVIMA (Anexo 20), con el fin de asegurar una valoración integral, contextualizada y pertinente de los dominios EtD.

#### 6.8.5.1 Efectos deseables

Con base en la evidencia disponible, los efectos deseables identificados son los siguientes:

**Alopurinol para EHI moderada o severa en escenario sin hipotermia**

- La evidencia sugiere que el uso de alopurinol reduce la cuadriplejía severa entre los 12 y 24 meses de edad: 27 pacientes menos respecto al control por cada 100 (RR: 0,50; IC 95 %: 0,29 a 0,87). Baja certeza en la evidencia (24).

**Eritropoyetina para EHI moderada o severa en escenario sin hipotermia**

- El uso de EPO probablemente resulte en una gran reducción de la mortalidad antes del alta hospitalaria: 31 pacientes menos por 100 (RR: 0,4; IC 95 %: 0,2 a 1,03). Certeza moderada en la evidencia (3).
- El uso de EPO probablemente resulte en una reducción de la parálisis cerebral a los 18-19 meses de vida: 15 pacientes menos por 100 (RR: 0,47; IC 95 %: 0,3 a 0,8). Certeza moderada en la evidencia (26).
- El uso de EPO puede reducir el retraso cognitivo o motor grave entre los 6 y los 18 meses de vida: 11 pacientes menos por 100 (RR: 0,37; IC 95 %: 0,2 a 0,5). Baja certeza en la evidencia (27).

- El uso de EPO puede reducir la discapacidad moderada o severa a los 18 meses de vida: 17 pacientes menos por 100 (RR: 0,62; IC 95 %: 0,4 a 0,9). Baja certeza en la evidencia (5).

El umbral terapéutico definido para los desenlaces de discapacidad neurológica moderada o severa y mortalidad correspondió a una reducción de 10 casos por cada 100 pacientes en comparación con el grupo control.

Aunque se identificó evidencia sobre el uso de EPO, Sulfato de Magnesio, Melatonina, Topiramato y Xenón en recién nacidos con EHI moderada o severa bajo hipotermia terapéutica, ninguno de estos mostró efectos deseables con importancia clínica. De manera similar, los estudios que evaluaron Citicolina, Sulfato de Magnesio y Melatonina en EHI moderada o severa sin hipotermia terapéutica tampoco evidenciaron beneficios clínicamente significativos. En el caso de la EHI leve, la Darbepoetina fue el único fármaco con evidencia identificada, sin observarse efectos clínicos relevantes (9–14,19–23,25,33,35).

#### 6.8.5.2 Efectos no deseables

La evidencia disponible muestra que el uso de agentes neuroprotectores en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica no se asocia con un incremento significativo de eventos adversos en comparación con el manejo convencional, con o sin hipotermia terapéutica. Los estudios incluidos reportan eventos como alteraciones hematológicas, compromiso cardiovascular o respiratorio, disfunción renal o hepática y enterocolitis necrotizante; sin embargo, su frecuencia fue similar entre los grupos intervención y control.

### 6.8.5.3 Balance riesgo-beneficio

Con el conjunto de evidencia disponible, el fármaco EPO, muestra ser eficaz en el manejo de recién nacidos con asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica. Su aplicación bajo los parámetros establecidos se asocia a una reducción del riesgo de mortalidad y de la aparición de secuelas neurológicas. Con un perfil de seguridad aceptable, superando los riesgos asociados a eventos adversos como insuficiencia renal o hepática y alteraciones hematológicas. En este sentido, la relación riesgo-beneficio favorece su uso clínico, siempre que se garantice una adecuada selección de los pacientes, ver Tabla 6-3.

Tabla 6-3. Balance riesgo beneficio de intervenciones evaluadas

| Comparación | Mortalidad neonatal | Discapacidad neurológica | Calidad de vida | Eventos adversos | Certeza en la evidencia |
|---|---|---|---|---|---|
| **Alopurinol sin HT** | No diferencia | A favor intervención[a] | No evaluado | No diferencia | ⊕⊕◯◯ |
| **Citicolina sin HT** | No evaluado | No diferencia | No evaluado | No diferencia | ⊕⊕◯◯ |
| **Darbepoetina sin HT** | No calculable | No diferencia | No evaluado | No diferencia | ⊕◯◯◯ |
| **Eritropoyetina + HT** | No diferencia | No diferencia | No evaluado | No diferencia | ⊕⊕⊕◯ |
| **Eritropoyetina sin HT** | A favor intervención[b] | A favor intervención[c] | No evaluado | No diferencia | ⊕⊕◯◯ |
| **Melatonina + HT** | No diferencia | No diferencia | No evaluado | No evaluado | ⊕◯◯◯ |
| **Melatonina sin HT** | A favor intervención | No evaluado | No evaluado | No evaluado | ⊕◯◯◯ |
| **S. Magnesio + HT** | No diferencia | No diferencia | No evaluado | No diferencia | ⊕⊕◯◯ |

| Comparación | Mortalidad neonatal | Discapacidad neurológica | Calidad de vida | Eventos adversos | Certeza en la evidencia |
|---|---|---|---|---|---|
| **S. Magnesio sin HT** | No diferencia | No diferencia | No evaluado | No diferencia | ⊕◯◯◯ |
| **Topiramato + HT** | No diferencia | No diferencia | No evaluado | No diferencia | ⊕⊕◯◯ |
| **Xenón + HT** | No diferencia | No diferencia | No evaluado | No diferencia | ⊕⊕◯◯ |

a. Cuadriplejía severa entre los 12 y 24 meses de edad
b. Mortalidad antes del alta
c. Parálisis cerebral a los 18-19 meses, MDI/PDI < 70, Discapacidad moderada y severa

Fuente: elaboración GDG.

### 6.8.5.4 Certeza global de la evidencia

La certeza global en la evidencia se cataloga como muy baja debido a limitaciones metodológicas y a la imprecisión de los resultados disponibles. La mayoría de los estudios que evaluaron el uso de agentes neuroprotectores en encefalopatía hipóxico-isquémica presentan riesgo de sesgo por tamaño muestral reducido, pérdidas durante el seguimiento y, en algunos casos, ausencia de cegamiento adecuado. A ello se suma una consistencia limitada entre los estudios, con diferencias en las dosis, el momento de administración y las herramientas de evaluación del neurodesarrollo.

### 6.8.5.5 Valores y preferencias

Un estudio cualitativo de Read y col. (2020) (36), realizó 31 entrevistas semiestructuradas realizadas en Nigeria. El objetivo fue evaluar los valores y

preferencias de los Padres respecto a los desenlaces neonatales en investigación de acuerdo con su grado de importancia. Cinco de los padres tenían hijos con asfixia, tres con malformaciones congénitas y doce con otras condiciones que requerían atención en una unidad de cuidado crítico. Los cinco desenlaces principales priorizados por los padres fueron la alimentación materna, los buenos resultados de salud para el bebé (estar sano, bien, fuerte), la educación, el crecimiento y factores religiosos (36).

Al consultar la experiencia de las cuidadoras (enfermeras) que atienden a estos pacientes, se destacan los siguientes aspectos:
Las familias de recién nacidos afectados por asfixia perinatal dan una gran importancia a la posibilidad de que su hijo sobreviva y tenga un desarrollo neurológico favorable. En este contexto, cualquier intervención que prometa reducir el riesgo de muerte o de discapacidad genera altas expectativas y una respuesta emocional intensa. Sin embargo, es variable la forma en la que cada persona o familia valora los posibles riesgos y beneficios; de ahí que es de gran importancia que el equipo tratante ofrezca información clara, comprensible y suficiente sobre el propósito de cada intervención, beneficios potenciales y riesgos.

#### 6.8.5.6 Recursos (costos) requeridos

Aunque no se identificaron estudios que evaluaran este dominio de forma específica, el grupo desarrollador de la guía considera que la incorporación de agentes con potencial efecto neuroprotector no implica requerimientos adicionales de infraestructura ni de personal con entrenamiento especializado. Los costos asociados corresponden únicamente al valor de los medicamentos, sin representar un impacto económico considerable. En particular, para el medicamento EPO, el cual se encuentra regulado por la Circular 19 de 2024 —

"Por la cual se actualiza el precio máximo de venta de los medicamentos sujetos al régimen de control directo de precios", emitida por la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos— establece un precio máximo de venta de $ 12,53 por unidad internacional (UI) (37).

#### 6.8.5.7 Certeza en la evidencia de los recursos requeridos

No se identificaron estudios que evaluaran de manera directa los costos o requerimientos de recursos asociados al uso de fármacos neuroprotectores en contexto de encefalopatía hipóxico-isquémica por asfixia perinatal.

#### 6.8.5.8 Costo-efectividad

No se identificaron estudios de evaluación económica que analizaran la relación costo-efectividad del uso de fármacos neuroprotectores en el contexto de la encefalopatía hipóxico-isquémica secundaria a asfixia perinatal. Sin embargo, los beneficios clínicos observados en desenlaces críticos como la mortalidad y la discapacidad neurológica con el uso de EPO en escenarios sin acceso a hipotermia terapéutica sugieren la posibilidad de que esta intervención podría ser costo-efectiva en dichos contextos.

#### 6.8.5.9 Equidad

Blume y col. (2007) (38), realizaron un estudio de casos y controles poblacional en Washington State, con 1 060 recién nacidos a término con encefalopatía y 5 330 controles, para evaluar la relación entre nivel socioeconómico y riesgo de encefalopatía neonatal. Encontraron que los recién nacidos de madres residentes en vecindarios de bajos ingresos tenían casi el doble de riesgo (OR ajustado:

1,9; IC 95 %: 1,5 a 2,3), aquellos con madres con menos de 12 años de escolaridad también presentaban mayor riesgo (OR ajustado: 1,7; IC 95 %: 1,3 a 2,3), y los hijos de madres con seguro público frente a privado tenían un riesgo incrementado (OR ajustado: 1,4; IC 95 %: 1,2 a 1,7). Estos resultados muestran que las desigualdades socioeconómicas influyen de manera significativa en la ocurrencia de encefalopatía neonatal, por lo que deben considerarse de forma transversal en todas las decisiones clínicas y de política relacionadas con el diagnóstico, manejo y seguimiento de la asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica (38).

Lansky y col. (2014) (39), realizaron un estudio de cohorte en Brasil para analizar la mortalidad neonatal, identificando la denominada "paradoja perinatal brasileña": una mortalidad elevada (11,1 por cada 1 000 nacidos vivos) a pesar de la amplia cobertura de partos hospitalarios. El estudio muestra que el problema radica en la mala calidad de la atención y en las profundas inequidades regionales y socioeconómicas, evidenciando además una mala asignación de recursos, ya que bebés de alto riesgo nacen en centros sin acceso a unidades de cuidados intensivos neonatales (39).

En el contexto colombiano no se tienen estudios que aborden este dominio. Sin embargo, el grupo desarrollador considera que la disponibilidad de fármacos con potencial efecto neuroprotector en entornos donde no se cuenta con hipotermia terapéutica podría, en teoría, contribuir a mejorar los desenlaces neonatales al ofrecer una opción terapéutica para recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. No obstante, en ausencia de evidencia que respalde este posible beneficio, su impacto en términos de equidad permanece incierto.

### 6.8.5.10 Aceptabilidad

Aunque no se identificaron estudios que evaluaran este dominio de forma específica, el grupo desarrollador de la guía considera que el uso de medicamentos neuroprotectores en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica por asfixia perinatal probablemente sea bien aceptado por los diferentes actores involucrados. Los profesionales de la salud y los tomadores de decisiones pueden considerar esta intervención como una alternativa positiva en contextos clínicos donde las opciones terapéuticas son limitadas.

### 6.8.5.11 Factibilidad

La implementación del uso de medicamentos neuroprotectores en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica por asfixia perinatal podría ser factible. Algunos de los fármacos evaluados, como la EPO o el alopurinol, cuentan con registro sanitario INVIMA vigente, aunque su aplicación con fines neuroprotectores en neonatos constituye una indicación no aprobada, no existe restricción para edad y podrían ser nominados como UNIRS (Uso No Incluido en Registro Sanitario) luego de la evaluación y aprobación por parte de la agencia sanitaria.

### 6.8.6 Referencias

1. Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Guía de práctica clínica del recién nacido con asfixia perinatal. 2013. 2013.

2. Thayyil S, Pant S, Montaldo P, Shukla D, Oliveira V, Ivain P, et al. Hypothermia for moderate or severe neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries (HELIX): a randomised controlled trial in India, Sri Lanka, and Bangladesh. Lancet Glob Health. septiembre de 2021;9(9):e1273–85.

3. Garegrat R, Londhe A, Manerkar S, Fattepur S, Deshmukh L, Joshi A, et al. Early and extended erythropoietin monotherapy after hypoxic ischaemic encephalopathy: a multicentre double-blind pilot randomised controlled trial. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. noviembre de 2024;109(6):594–601.

4. Perrone S, Lembo C, Gironi F, Petrolini C, Catalucci T, Corbo G, et al. Erythropoietin as a Neuroprotective Drug for Newborn Infants: Ten Years after the First Use. Antioxidants. el 28 de marzo de 2022;11(4):652.

5. Zhu C, Kang W, Xu F, Cheng X, Zhang Z, Jia L, et al. Erythropoietin Improved Neurologic Outcomes in Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Pediatrics. el 1 de agosto de 2009;124(2):e218–26.

6. El Shimi MS, Awad HA, Hassanein SMA, Gad GI, Imam SS, Shaaban HA, et al. Single dose recombinant erythropoietin versus moderate hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in low resource settings. J Matern Fetal Neonatal Med. septiembre de 2014;27(13):1295–300.

7. Avasiloaiei A, Dimitriu C, Moscalu M, Paduraru L, Stamatin M. High-dose phenobarbital or erythropoietin for the treatment of perinatal asphyxia in term newborns. Pediatr Int. octubre de 2013;55(5):589–93.

8. Fei Q, Wang D, Yuan T. Comparison of Different Adjuvant Therapies for Hypothermia in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Indian J Pediatr. marzo de 2024;91(3):235–41.

9. Shepherd E, Karim T, McIntyre S, Goldsmith S, Keir A, Badawi N, et al. Neonatal magnesium sulphate for neuroprotection: A systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol. septiembre de 2024;66(9):1157–72.

10. Gowda BB, Rath C, Muthusamy S, Nagarajan L, Rao S. Outcomes of Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Magnesium Sulfate: A Systematic Review with Meta-analysis. J Pediatr. noviembre de 2023;262:113610.

11. Ahmed J, Pullattayil S AK, Robertson NJ, More K. Melatonin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: A systematic review & meta-analysis of clinical trials. Eur J Paediatr Neurol. marzo de 2021;31:38–45.

12. Filippi L, Fiorini P, Catarzi S, Berti E, Padrini L, Landucci E, et al. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI): a feasibility study. J Matern Fetal Neonatal Med. el 18 de abril de 2018;31(8):973–80.

13. Rüegger CM, Davis PG, Cheong JL. Xenon as an adjuvant to therapeutic hypothermia in near-term and term newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Cochrane Neonatal Group, editor. Cochrane Database Syst

Rev [Internet]. el 20 de agosto de 2018 [citado el 12 de septiembre de 2025];2018(8). Disponible en: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012753.pub2

14. Azzopardi D, Chew AT, Deierl A, Huertas A, Robertson NJ, Tusor N, et al. Prospective qualification of early cerebral biomarkers in a randomised trial of treatment with xenon combined with moderate hypothermia after birth asphyxia. EBioMedicine. septiembre de 2019;47:484–91.

15. ICTRP Search Portal [Internet]. [citado el 12 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PACTR202409657658949

16. Search for clinical trials - EMA [Internet]. [citado el 12 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511322-31-00

17. Mathew JL, Kaur N, Dsouza JM. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. J Glob Health. el 9 de abril de 2022;12:04030.

18. Vargas-Vaca Y, Devia C, Bertolotto AM, Suárez Obando F. Caracterización de los recién nacidos con asfixia perinatal moderada o severa manejados con hipotermia cerebral selectiva en la Unidad de Recién Nacidos del Hospital Universitario San Ignacio desde junio de 2015 hasta marzo de 2017. Univ Médica. el 30 de septiembre de 2019;60(4):1–10.

19. Pan JJ, Wu Y, Liu Y, Cheng R, Chen XQ, Yang Y. The effect of erythropoietin on neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: An updated meta-analysis of randomized control trials. Front Pediatr. el 9 de enero de 2023;10:1074287.

20. Wu YW, Comstock BA, Gonzalez FF, Mayock DE, Goodman AM, Maitre NL, et al. Trial of Erythropoietin for Hypoxic–Ischemic Encephalopathy in Newborns. N Engl J Med. el 14 de julio de 2022;387(2):148–59.

21. Nuñez-Ramiro A, Benavente-Fernández I, Valverde E, Cordeiro M, Blanco D, Boix H, et al. Topiramate plus Cooling for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized, Controlled, Multicenter, Double-Blinded Trial. Neonatology. 2019;116(1):76–84.

22. Salamah A, El Amrousy D, Elsheikh M, Mehrez M. Citicoline in hypoxic ischemic encephalopathy in neonates: a randomized controlled trial. Ital J Pediatr. el 12 de mayo de 2023;49(1):55.

23. DuPont TL, Baserga M, Lowe J, Zamora T, Beauman S, Ohls RK. Darbepoetin as a neuroprotective agent in mild neonatal encephalopathy: a randomized, placebo-controlled, feasibility trial. J Perinatol. junio de 2021;41(6):1339–46.

24. Muralidharan O, Rehman S, Sihota D, Harrison L, Vaivada T, Bhutta ZA. Post-Asphyxial Aftercare and Management of Neonates in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Evidence Synthesis. Neonatology. el 13 de noviembre de 2024;1–22.

25. Ahmad QM, Chishti AL, Waseem N. Role of melatonin in management of hypoxic ischaemic encephalopathy in newborns: A randomized control trial. JPMA J Pak Med Assoc. agosto de 2018;68(8):1233–7.

26. Ivain P, Montaldo P, Khan A, Elagovan R, Burgod C, Morales MM, et al. Erythropoietin monotherapy for neuroprotection after neonatal

encephalopathy in low-to-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. J Perinatol. septiembre de 2021;41(9):2134–40.

27. Liu TS, Yin ZH, Yang ZH, Wan LN. The effects of monotherapy with erythropoietin in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy on neurobehavioral development: a systematic review and meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. marzo de 2021;25(5):2318–26.

28. Malla RR, Asimi R, Teli MA, Shaheen F, Bhat MA. Erythropoietin monotherapy in perinatal asphyxia with moderate to severe encephalopathy: a randomized placebo-controlled trial. J Perinatol. mayo de 2017;37(5):596–601.

29. for the ALBINO Study Group, Maiwald CA, Annink KV, Rüdiger M, Benders MJNL, Van Bel F, et al. Effect of allopurinol in addition to hypothermia treatment in neonates for hypoxic-ischemic brain injury on neurocognitive outcome (ALBINO): study protocol of a blinded randomized placebo-controlled parallel group multicenter trial for superiority (phase III). BMC Pediatr. diciembre de 2019;19(1):210.

30. Engel C, Rüdiger M, Benders MJNL, Van Bel F, Allegaert K, Naulaers G, et al. Detailed statistical analysis plan for ALBINO: effect of Allopurinol in addition to hypothermia for hypoxic-ischemic Brain Injury on Neurocognitive Outcome — a blinded randomized placebo-controlled parallel group multicenter trial for superiority (phase III). Trials. el 24 de enero de 2024;25(1):81.

31. Midan D. Oral Allopurinol for Preventing Mortality and Morbidity in Neonates with Moderate Hypoxic Ischemic Encephalopathy. J Med Sci Clin Res. el 1 de abril de 2015;3:5390–400.

32. Jerez-Calero A, Salvatierra-Cuenca MT, Benitez-Feliponi Á, Fernández-Marín CE, Narbona-López E, Uberos-Fernández J, et al. Hypothermia Plus Melatonin in Asphyctic Newborns: A Randomized-Controlled Pilot Study. Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc. julio de 2020;21(7):647–55.

33. Law LSC, Lo EAG, Chan CCC, Gan TJ. Neurologic and cognitive outcomes associated with the clinical use of xenon: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Can J Anesth Can Anesth. septiembre de 2018;65(9):1041–56.

34. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A, et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. Lancet Neurol. febrero de 2016;15(2):145–53.

35. Issac Varghese, Sajith J.S, Sreeja G.R. SHORT-TERM OUTCOME OF NEONATAL BIRTH ASPHYXIA TREATED WITH MAGNESIUM IN A TERTIARY NEONATAL UNIT -A PROSPECTIVE RANDOMISED CONTROL TRIAL. Int J Med Public Health. diciembre de 2024;14(4).

36. Read SK, Jibril A, Tongo O, Akindolire A, Abdulkadir I, Nabwera H, et al. Parents' perceptions of core outcomes in neonatal research in two Nigerian neonatal units. BMJ Paediatr Open. junio de 2020;4(1):e000669.

37. COMISIÓN NACIONAL DE PRECIOS DE MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS. Circular 19 de 2024. Por la cual se actualiza el precio máximo de venta de los medicamentos sujetos al régimen de control directo de precios [Internet]. jul 31, 2024 p. 45. Disponible en:

https://www.minsalud.gov.co/SiteAssets/Paginas/comision-de-precios-de-medicamentos-actualiza-los-precios-de-mas-de-30000-medicamentos/019%20Por%20la%20cual%20se%20actualiza%20el%20precio%20ma%CC%81ximo%20de%20venta%20de%20los%20medicamentos.pdf

38. Blume HK, Loch CM, Li CI. Neonatal Encephalopathy and Socioeconomic Status: Population-Based Case-Control Study. Arch Pediatr Adolesc Med. el 1 de julio de 2007;161(7):663.

39. Lansky S, Friche AADL, Silva AAMD, Campos D, Bittencourt SDDA, Carvalho MLD, et al. Pesquisa Nascer no Brasil: perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido. Cad Saúde Pública. agosto de 2014;30(suppl 1):S192–207.

# 7. Dimensión 4: Seguimiento y rehabilitación ambulatoria

## 7.1 Pregunta clínica 13

¿Debería usarse registros e imágenes de evaluación neurológica (electroencefalograma (EEG), resonancia magnética de cerebro) y escalas clínicas validadas (Hammersmith, Escala abreviada de desarrollo, Escala INFANIB, Bayley) en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) en comparación con la evaluación clínica no estandarizada para mejorar la estratificación de riesgo, ¿apoyar la toma de decisiones terapéuticas y realizar seguimiento?

### 7.1.1 Antecedentes

En los casos graves de EHI, la mortalidad alcanza el 25-50 % y el 50-75 % de los supervivientes presenta secuelas neurológicas (1). El Global Burden of Disease (GBD) cuantifica esta carga en Años de Vida Ajustados por Discapacidad (DALYs), con una disminución pero persistencia en países de ingresos bajos y medianos (LMICs) (2). En Colombia, las secuelas incluyen daño cerebral permanente, con alteraciones neurológicas en hasta el 20-100 % de casos según gravedad (3).

La revisión sistemática de Edoigiawerie y col. (2024) (4) evidenció que la combinación de hallazgos en EEG y RM de cerebro proporciona biomarcadores robustos para anticipar resultados neurológicos desfavorables a largo plazo después de una EHI en neonatos. El monitoreo constante del EEG durante la hipotermia terapéutica permite detectar patrones irregulares en el fondo y la

carga convulsiva, lo que indica una persistente disfunción neurológica. La RM de cerebro, en particular a través de investigaciones de difusión temprana, facilita la cuantificación exacta de la ubicación y el alcance del daño cerebral, y relaciona estas variables con el pronóstico del neurodesarrollo durante la infancia (4).

Esta misma revisión sistemática enfatiza que cambios como la interrupción del ciclo de sueño-vigilia, la intensidad de la supresión brusca y el nivel de asimetría interhemisférica en el EEG tienen una asociación independiente con un mal pronóstico neurológico (4). En la Tomografía Computarizada de cerebro, una alta puntuación de lesiones en ganglios basales y tálamo, sumada a la limitación en la difusión de la sustancia gris subcortical, están vinculadas con un incremento en el riesgo de discapacidad grave o mortalidad durante el seguimiento a largo plazo (4,5).

Por otro lado, adicional al uso de imágenes, investigaciones recientes han valorado la validez de escalas neurológicas clínicas como la Escala *Hammersmith Neonatal Neurological Examination* (HINE), la Escala Bayley de Desarrollo Infantil (BSID), la Escala de Desarrollo Infantil y otras como la *Infant Neurological International Battery* (INFANIB) (6,7).

Un estudio prospectivo de Howard y col. (2023) (8) evidenció que la escala HINE posee una alta precisión predictiva para resultados motores negativos en neonatos al año de vida, además, los puntajes logrados en los neonatos a término tienen una correlación significativa con las puntuaciones de la escala Bayley-III, lo que permite predecir el riesgo de parálisis cerebral y retraso en el desarrollo motor (8).

Estas escalas, empleadas de forma sistemática y regular, superan la observación subjetiva y facilitan la detección de rutas inusuales en el neurodesarrollo, mejorando la oportunidad del monitoreo multidisciplinario y la rehabilitación en los neonatos con EHI (8,9).

La aplicación regular y combinada de registros de EEG, imágenes de RM de cerebro y escalas clínicas parece incrementar la exactitud en la detección de riesgo, orientar la toma de decisiones terapéuticas y el monitoreo a largo plazo de los pacientes con EHI. La incorporación de estos procedimientos en la atención del neonato proporciona datos funcionales y estructurales, además de habilidades prácticas para la intervención precoz, ante la escasa sensibilidad de la evaluación clínica tradicional no estandarizada (4,8).

Si bien esta pregunta no fue abordada en la versión de la guía publicada en 2013 (10), actualmente se considera relevante y por esta razón se plantea como una pregunta nueva. Su inclusión responde a la necesidad de revisar la evidencia disponible y orientar la toma de decisiones clínicas sobre el uso de estas herramientas en el seguimiento y rehabilitación ambulatoria del recién nacido a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con EHI secundaria a asfixia perinatal (AP).

### 7.1.2 Recomendaciones pregunta 13

Las recomendaciones marcadas con una llave (🔑) son las recomendaciones consideradas prioritarias para el proceso de implementación.

**🔑Recomendación 19**

Se sugiere utilizar los registros de imágenes de evaluación neurológica (RM, EEG, aEEG) realizados al momento del nacimiento y escalas clínicas validadas (HINE/Hammersmith, INFANIB o Bailey), si están disponibles, durante la hospitalización y seguimiento para mejorar la estratificación del riesgo y apoyar las decisiones terapéuticas en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a severa.

**Certeza en la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯
**Fuerza de la recomendación:** Condicional a favor

**Consideraciones adicionales:**

- Realizar el electroencefalograma (EEG) dentro de las primeras 48 horas para predecir mortalidad y daño neurológico en los pacientes sometidos a hipotermia terapéutica.
- Indicar la resonancia magnética idealmente después del día 7 de vida, sin que esto se convierta en una barrera de acceso; debe hacerse tan pronto como el paciente esté clínicamente estable.
- Definir el momento de aplicación de las escalas (como Bayley y otras) dentro del seguimiento.

**Justificación**

El panel consideró que este problema es de alta prioridad debido al riesgo sustancial de secuelas neurológicas permanentes en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI). Entre los supervivientes de asfixia perinatal, alrededor del 25 % presenta discapacidad neurológica persistente, y aun con hipotermia terapéutica, el desenlace combinado de muerte o discapacidad en neonatos con EHI moderada o severa se mantiene entre el 40-50 % (1). Incluso los niños sin parálisis cerebral pueden mostrar, en la edad escolar, puntajes inferiores en funciones cognitivas, lingüísticas y académicas (11). Persiste una incertidumbre relevante sobre la estrategia óptima para evaluar y hacer seguimiento a estos pacientes, además de conocer el valor agregado de integrar neuroimágenes, monitorización neurofisiológica y utilizar escalas estandarizadas frente a la valoración clínica tradicional.

Para fundamentar esta recomendación se modelaron los datos provenientes de la revisión sistemática de Liu y col. (2020) (12) y la revisión sistemática de Ouwehand y col. (2020) (13), que evaluaron la utilidad pronóstica de la aEEG, EEG y RM de cerebro en diferentes momentos. En el caso de la RM se analizaron ventanas temporales < 6 días, ≥ 7 días y < 15 días. Los estudios reportaron el desempeño de cada prueba de manera individual; sin embargo, al aplicar el umbral de significancia clínica definido por el panel (≤ 10 % de falsos negativos), solo el EEG superó este límite, con un máximo de 17 % de falsos negativos. Asumiendo una probabilidad pretest del 30 % de secuelas neurológicas, se estimaron probabilidades postest para resultados alterados y normales. De manera adicional, se evaluó una estrategia secuencial ajustada a la práctica clínica recomendada: la realización temprana de aEEG (24–72 horas) seguida de RM de cerebro en los días posteriores. Esta combinación

mostró el mayor desempeño, alcanzando probabilidades postest positivas superiores al 97 %. Un resultado positivo incrementa la probabilidad de confirmar un mal pronóstico (97,6 %), mientras que un resultado negativo reduce la probabilidad de secuelas a 1,26 %; cumpliendo ampliamente el umbral definido por el panel.

Los efectos deseables al integrar las pruebas son grandes dado que estas herramientas permiten una estratificación más precisa del riesgo neurológico, con correlaciones consistentes entre la RM de cerebro y escalas estandarizadas como Bayley-III, HINE e INFANIB. Por ejemplo, una RM anormal predice puntajes Bayley < 85 con sensibilidad del 73 % y especificidad del 84 %; mientras que un puntaje en la escala HINE < 67 identifica alteración motora significativa, y valores ≥ 67 se asocian con marcha normal a los 12 meses. Estas escalas también permiten detectar secuelas motoras y cognitivas entre los 18 y 24 meses, lo que facilita la planificación de intervenciones tempranas. Asimismo, pruebas alteradas en HINE (< 67), Bayley (< 85) o INFANIB contribuyen a iniciar o intensificar estrategias de rehabilitación integral, lo que resulta clínicamente relevante para optimizar el neurodesarrollo.

La evidencia indica que ninguna herramienta por sí sola predice de forma precisa los desenlaces neurológicos a largo plazo; no obstante, la combinación secuencial de métodos neurofisiológicos y de neuroimagen ofrece la mayor precisión pronóstica, y una RM de cerebro normal se asocia con mejores resultados motores y cognitivos. A pesar de sus beneficios, la certeza de la evidencia se evalúa como muy baja debido a la heterogeneidad metodológica, la variabilidad entre estudios y la inconsistencia en la precisión de los desenlaces estimados. Persisten también riesgos derivados de falsos negativos, los cuales pueden retrasar el diagnóstico de parálisis cerebral o déficit motor, comprometer el inicio oportuno de intervenciones y conducir a

altas prematuras o consejería inadecuada. En los estudios identificados no se reportaron efectos adversos atribuibles a las pruebas, más allá de los derivados de una aplicación fuera de las ventanas óptimas o la falta de personal especializado y entrenado para su aplicación.

Respecto a los valores y preferencias, representantes de pacientes y cuidadores manifestaron que las familias valoran la oportunidad, accesibilidad y claridad en la comunicación de los resultados, confiando en los equipos clínicos y en las herramientas utilizadas. No se identificó variabilidad importante en las preferencias de padres y cuidadores.

En cuanto a los recursos, el EEG, aEEG y RM de cerebro requieren infraestructura especializada, disponibilidad tecnológica y personal entrenado, lo que podría limitar su uso en algunas regiones del país. Sin embargo, estas pruebas permiten identificar tempranamente el riesgo neurológico y orientar el seguimiento especializado, con un potencial impacto positivo en la reducción de costos futuros asociados a discapacidad. Por su parte, las escalas clínicas como Bayley, HINE o INFANIB son herramientas de bajo costo que pueden ser implementadas incluso en instituciones hospitalarias con servicios de menor complejidad, lo que podría mejorar la equidad y ampliar el acceso a evaluaciones de desarrollo neurológico en zonas remotas. La aceptabilidad entre profesionales es alta y su implementación es factible en la medida en que existan rutas claras de remisión, personal capacitado y condiciones mínimas de infraestructura.

Considerando todos estos elementos, el panel concluyó que el balance entre beneficios y daños es favorable para el uso integrado de las pruebas, pese a la muy baja certeza de la evidencia. Los beneficios relacionados con la estratificación del riesgo, el pronóstico y el apoyo en decisiones terapéuticas

| | |
|---|---|
| son clínicamente significativos. En consecuencia, se recomienda el uso de neuroimágenes (RM de cerebro) y monitoreo neurofisiológico (EEG y aEEG) realizados en los tiempos clínicamente adecuados, junto con la aplicación de escalas clínicas validadas como HINE, INFANIB o Bayley durante la hospitalización y el seguimiento de recién nacidos a término y pretérminos tardíos (≥ 35 semanas) con EHI moderada o severa. Se sugiere realizar el EEG dentro de las primeras 48 horas para estimar riesgo de mortalidad y daño neurológico en pacientes sometidos a hipotermia terapéutica, efectuar la RM de cerebro idealmente después del día 7 sin que ello constituya una barrera de acceso, y aplicar las escalas estandarizadas según el curso clínico y edad del paciente (Bayley-III: 24 meses, HINE: 12 meses, INFANIB: 10 meses), integrándolas al seguimiento longitudinal. | |
| **Dominio EtD** | **Juicio** |
| Problema prioritario | Sí |
| Exactitud de las pruebas | Exacta |
| Efectos deseables | Grandes |
| Efectos no deseables | Moderados |
| Balance riesgo-beneficio | Probablemente favorece la intervención |
| Certeza global de la evidencia | Muy baja |
| Valores y preferencias | No importante incertidumbre o variabilidad |
| Recursos (costos) requeridos | Costos y ahorros negligibles |
| Certeza en la evidencia de los recursos requeridos | Muy baja |
| Costo – efectividad | No se incluyeron estudios |
| Equidad | Probablemente incrementada |
| Aceptabilidad | Varía |
| Factibilidad | Varía |

### 7.1.3 Identificación de la evidencia

En una primera fase se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) en bases de datos electrónicas y otras fuentes secundarias, identificándose 164 registros. Tras eliminar los duplicados, se conservaron 147 artículos para el proceso de selección mediante la revisión de títulos y resúmenes. En esta etapa se excluyeron 138 registros y se evaluaron en texto completo 9 estudios, de los cuales 7 no cumplieron con los criterios de inclusión. Finalmente, se incluyeron 2 RSL en la síntesis de evidencia.

En la segunda fase se realizó la búsqueda de estudios observacionales en bases de datos electrónicas y otras fuentes secundarias, identificándose 1 370 registros. Tras eliminar los duplicados, se conservaron 1 157 artículos que fueron evaluados por título y resumen. En esta etapa se excluyeron 1 136 registros y se evaluaron en texto completo 21 estudios, de los cuales 17 no cumplieron con los criterios de inclusión. Finalmente, se incluyeron 4 estudios observacionales en la síntesis de evidencia. El detalle de las RSL llevadas a cabo con sus resultados se encuentra en el Anexo 16.

### 7.1.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

#### 7.1.4.1 EEG, RM, aEEG comparado con las escalas Bayley II o III (BSID), Gross Motor Function Classification System (GMFCS), Griffiths Mental Development Scales (GMDS), Wechsler Preschool and Primara Scale of Intelligence (WPPSI)

La evidencia para responder esta pregunta proviene de la Revisión Sistemática y Metaanálisis de Ouwehand y col. (2020) (13), la cual incluyó 50 estudios (47 con datos cuantitativos) y 3 072 recién nacidos ≥ 35 semanas con EHI tratados con hipotermia, y la RLS de Liu y col. (2020) (14), que incluyó 26 estudios

observacionales comparativos con 1 458 recién nacidos a término o casi a término (≥ 35 semanas) con EHI tratados con hipotermia terapéutica. Ambos estudios evaluaron la predicción de resultados neurológicos entre los 18 meses y 3 años. La búsqueda de PubMed y Embase siguió PRISMA/MOOSE, se evaluó calidad con QUIPS y se usaron modelos de efectos aleatorios.

**Desenlace 1: determinación de secuelas neurológicas**

- Determinación de secuelas neurológicas por EEG multicanal:

En el estudio de Liu y col. (2020) (14), se incluyeron 1 458 recién nacidos a término o casi a término con EHI tratados con hipotermia terapéutica, con seguimiento de desenlaces neurológicos entre 18 meses y 36 meses. La aEEG permitió evaluar los resultados adversos mediante escalas estandarizadas como Bayley de Desarrollo Infantil y de la Infancia (BSID-II/III) y la escala de Desarrollo Mental Griffiths (GMDS). Mostró una sensibilidad de 0,63 (IC 95 %: 0,49 a 0,76), especificidad de 0,82 (IC 95 %: 0,70 a 0,91) y un AUC de 0,88, con un rendimiento inferior al de la RM (realizada en cualquier momento) en sensibilidad (91 %), pero aceptable en especificidad (88 %). Esta evidencia se basó en estudios de la RSL que evaluaron la utilidad pronóstica del EEG convencional en neonatos con EHI, entre ellos Cainelli y col. (2018), Garfinkle y col. (2015) y Nevalainen y col. (2017), los cuales incluyeron 35, 30 y 23 neonatos respectivamente, y mostraron que la presencia de patrones anormales en la actividad eléctrica cerebral se asociaba con un mayor riesgo de desenlaces adversos en el neurodesarrollo.

- Determinación de secuelas neurológicas por RM (realizada en cualquier momento):

Definida como muerte o discapacidad mediante escalas como Bayley II y GMFCS (índice mental de desarrollo < 70 o GMFCS nivel 3 a 5), reportó un buen rendimiento pronóstico en el seguimiento a 18 meses, que corresponde a una

sensibilidad de 0,85 (IC 95 %: 0,79 a 0,89), especificidad de 0,69 (IC 95 %: 0,64 a 0,74) y un AUC de 0,87. Este desempeño fue reportado en diversos estudios que aplicaron resonancia en la etapa neonatal y evaluaron desenlaces a los 18–24 meses. Esta evidencia se basó en estudios de la RSL que evaluaron la utilidad pronóstica del EEG convencional en neonatos con EHI, entre ellos Rutherford y col. (2010) y Takenouchi y col. (2011), los cuales incluyeron 64 y 29 neonatos respectivamente, mostraron que los patrones de lesión temprana se correlacionaban estrechamente con discapacidad posterior (18-24 meses) (14).

- Determinación de secuelas neurológicas por RM temprana (≤ 6 días):

Presentó una buena capacidad discriminativa, con una sensibilidad de 0,91 (IC 95 %: 0,83 a 0,96), especificidad de 0,73 (IC 95 %: 0,66 a 0,79) y un AUC de 0,92, lo que respalda su utilidad en la predicción temprana de secuelas neurológicas. Takenouchi y col. (2011) y Tusor y col. (2012), los cuales incluyeron 29 y 43 neonatos respectivamente, mostraron que las alteraciones identificadas en la RM durante los primeros días de vida se asociaban estrechamente con discapacidad en el seguimiento (14).

- Determinación de secuelas neurológicas por RM tardía (≥ 7 días):

Alcanzó una sensibilidad de 0,88 (IC 95 %: 0,75 a 0,96), especificidad de 0,88 (IC 95 %: 0,78 a 0,94) y un AUC de 0,94, constituyéndose en la modalidad con mejor rendimiento global para predecir secuelas neurológicas. Esta conclusión se basó en los estudios primarios de la RSL que evaluaron la resonancia después de la primera semana de vida, como Leroy-Terquem y col. (2017), Lally y col. (2018) y Barta y col. (2018), los cuales incluyeron 40, 50 y 55 neonatos respectivamente, mostraron que la persistencia o progresión de patrones de lesión en este periodo se relaciona estrechamente con desenlaces adversos en el neurodesarrollo (14).

- Determinación de secuelas neurológicas por RM (< 15 días):

Mostró un buen rendimiento pronóstico, con una sensibilidad de 0,85 (IC 95 %: 0,79 a 0,89), especificidad de 0,72 (IC 95 %: 0,66 a 0,77) y un AUC de 0,88. Rutherford y col. (2010) y Takenouchi y col. (2011), los cuales incluyeron 64 y 29 neonatos respectivamente, evidenciaron que los patrones de lesión precozmente identificados en la resonancia se asociaban con discapacidad neurológica en el seguimiento (14).

- Determinación de secuelas neurológicas por aEEG a las 6 horas:

El estudio de Ouwehand y col. (2020) (13), incluyó 3 072 recién nacidos a término o casi a término con EHI tratados con hipotermia terapéutica, con seguimiento de desenlaces neurológicos entre 18 meses y 50 meses. La aEEG permitió evaluar los resultados adversos mediante escalas estandarizadas como Bayley de Desarrollo Infantil y de la Infancia (BSID-II/III) y la escala de Desarrollo Mental Griffiths (GMDS). Mostró una sensibilidad de 0,91; (IC 95 %: 0,83 a 0,96); y una especificidad de 0,73; (IC 95 %: 0,66 a 0,79), indicando alta capacidad de detección inicial, pero riesgo de falsos positivos; a las 36 horas, la aEEG presentó el mejor valor pronóstico con un *Diagnostic Odds Ratio* (DOR) de 101.

- Determinación de secuelas neurológicas por aEEG a 24 horas:

Mostró una sensibilidad de 0,90; (IC 95 %: 0,84 a 0,76); y una especificidad de 0,76; (IC 95 %: 0,69 a 0,83), similar a la utilidad de la aEEG y a las 72 horas los resultados fueron comparables. Se determinó que el EEG convencional no superó la precisión de la aEEG (13). Determinación de secuelas neurológicas por aEEG a las 48 horas:

Mostró una sensibilidad de 63 % y una especificidad de 89 %, según los datos reportados (verdaderos positivos (VP): 466, falsos positivos (FP): 31, falsos negativos (FN): 274, verdaderos negativos (VN): 261). La DOR fue de 14,3, lo

que muestra un rendimiento sostenido y comparable al observado a las 24 horas. Se reporta en el estudio que el intervalo sostiene una capacidad diagnóstica elevada para anticipar las secuelas neurológicas (13).

- Determinación de secuelas neurológicas aEEG a las 72 horas:

Presentó una sensibilidad de 66 % y una especificidad de 89 %, con base en los valores suministrados (VP: 200, FP: 13, FN: 103, VN: 102). La DOR fue de 15,2, mostrando que el rendimiento de la aEEG permanece alto en este punto temporal. Estos resultados muestran que mejora el rendimiento después de las primeras horas de vida (13).

En conjunto, estos estudios demostraron que la identificación temprana de patrones de lesión cerebral mediante RM >7 días de vida permite anticipar con mayor precisión la evolución neurológica posterior. Para este desenlace la certeza de la evidencia es muy baja principalmente por inconsistencia, reflejado en la heterogeneidad de los estudios incluidos. La heterogeneidad de los estudios se explica por las diferencias en los métodos de evaluación (aEEG, EEG, RM), en los tiempos de aplicación de las pruebas y en las definiciones de desenlaces adversos como muerte, parálisis cerebral o retraso en el desarrollo. Dichas variaciones limitan la comparación y síntesis de los resultados, reduciendo la confianza en las conclusiones.

***Modelamiento del impacto clínico de falsos negativos y falsos positivos en las secuelas neurológicas detectadas por neuromonitorización***

Para este análisis se modelaron las consecuencias clínicas derivadas de la aplicación de las pruebas diagnósticas, con especial énfasis en los escenarios de falsos positivos y, especialmente, de falsos negativos. El análisis conjunto de la evidencia con el panel de expertos concluyó que el escenario de falsos negativos es el más crítico desde el punto de vista clínico: una actividad eléctrica anormal

no detectada puede subestimar el riesgo neurológico, limitar la oportunidad de intervenciones tempranas, favorecer un egreso prematuro de los programas de seguimiento y conducir a una consejería familiar tardía o inadecuada. Dado el impacto potencial de estos posibles eventos no deseables, se definió un umbral de significancia clínica del 10 % de falsos negativos, por debajo del cual sería aceptable recomendar o confiar en los resultados de una prueba.

Con base en estos datos, y considerando que cualquier recién nacido con EHI presenta una probabilidad pretest aproximada del 30 % de desarrollar secuelas neurológicas, se evaluó cuáles pruebas cumplían con un rendimiento ≤ 10 % de falsos negativos y cómo modificaban la probabilidad postest. Se evaluaron la aEEG, el EEG y la RM. Para la aEEG y la RM también se calcularon en intervalos de horas y de tiempo. En cuanto a la RM, se calculó para 3 momentos: ≤ 6 días, ≥ 7 días y < 15 días. Para cada prueba se modeló la probabilidad postest para el resultado normal y anormal, lo cual permitió estimar su capacidad real de reclasificar el riesgo (ver Tabla 7-1).

Adicionalmente, se hizo una combinación teniendo en cuenta que clínicamente lo que se busca es que se realice la aEEG durante las primeras 24-72 horas de vida y la RM ≥ 7 días y se observó que la probabilidad post test de las pruebas alcanza hasta un poco más del 97 % cuando se hace la aEEG dentro de las 24-72 horas y la RM de cerebro después del día 7, resultados que muestran alta exactitud. Un resultado positivo prácticamente confirma el mal pronóstico (probabilidad postest 97,6 %), mientras que uno negativo descarta secuelas relevantes (probabilidad postest 1,26 %), superando el umbral clínico de falsos negativos (< 10 %) (ver Tabla 7-1).

Tabla 7-1. Desempeño de la neuromonitorización para la detección de secuelas neurológicas

| Liu y col. (2020); Ouwehand y col. (2020): RSL (MA) | EEG, IRM, aEEG vs Bayley II o III, GMFCS, Griffiths, WPPSI u otras pruebas equivalentes / EEG, IRM, aEEG vs Bayley II/III, Griffiths u tras pruebas equivalentes | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Casos por cada 100 RN evaluados<br>Umbral: 10% | | | | | | | | | | | | |
| Determinación de secuelas neurológicas (18–50 meses)<br>Prevalencia: 30%<br>Probabilidad pre-test | aEEG | EEG | IRM | IRM <6 días | IRM >7 días | IRM <15 días | aEEG + IRM | EEG + IRM | aEEG (6 horas) + IRM >7 días | aEEG (24 horas) + IRM >7 días | aEEG (48 horas) + IRM >7 días | aEEG (72horas) + IRM >7 días |
| Falso Negativo | 3 | 11 | 5 | 3 | 4 | 5 | 0,9 | 3 | 3 | 0 | 0,9 | 0,9 |
| Falso positivo | 38 | 13 | 22 | 9 | 8 | 20 | 15 | 7 | 5 | 3 | 0,7 | 0,7 |
| Probabilidad post-test Prueba Negativa | 7,8% | 17,3% | 7,8% | 4,8% | 5,5% | 7,8% | 1,65% | 4,1% | 4,1% | 0% | 1,26% | 1,26% |
| Probabilidad post-test Prueba Positiva | 42% | 60% | 53,5% | 59,3% | 75,8% | 56,9% | 66,3% | 80% | 85,6% | 91,5% | 97,6% | 97,6% |
| Certeza global de la evidencia | ⊕◯◯◯ | | | | | | | | | | | |

Fuente: elaboración GDG.

### 7.1.4.2 Bayley-III (cognitivo, lenguaje, motor) comparado con RM cerebral según clasificación

La evidencia para responder a este comparador proviene del estudio observacional de Chalak y col. (2014) (15). El objetivo del estudio fue determinar la incidencia de resultados neurológicos anormales mediante el uso de la escala Bayley-III y evaluar el valor predictivo de la RM de cerebro en lactantes con EHI que recibieron HT. Se evaluaron 80 recién nacidos de ≥ 36 semanas y, de los 70 sobrevivientes, 62 (89 %) se sometieron a la prueba Bayley-III a los 24 meses de edad aproximadamente.

**Desenlace 1: determinación de secuelas neurológicas**

El estudio de Chalak y col. (2014) (15), incluyó 80 recién nacidos ≥ 36 semanas con HIE de moderada a grave se sometieron a hipotermia terapéutica (incidencia de 1 de cada 1 000). De los 70 sobrevivientes, 62 (89 %) se sometieron a la prueba Bayley-III aproximadamente a los 24 meses de edad (media ± desviación estándar: 20 ± 2,9 meses). De estos, 31 (50 %) niños obtuvieron resultados normales en el examen Bayley-III, con > 85 puntos en todas las áreas evaluadas (motoras, cognitivas y del lenguaje), 23 (37 %) niños tuvieron entre 70 y 84 puntos en alguna de las tres áreas y 8 (13 %) alcanzaron < 70 puntos, lo cual coincidió con retrasos severos en el desarrollo.

Los lactantes que se evaluaron por medio de un examen clínico y tenían EHI grave, en comparación con la moderada, mostraron retrasos en el desarrollo a una tasa significativamente más alta (p = 0,04), ocurriendo en 25 pacientes (46 %) con EHI moderado y 6 (86 %) con EHI grave. La RM de cerebro se realizó a los 62 bebés que sobrevivieron y que se sometieron a la prueba Bayley-III a una edad media de 8 días (rango: 4 a 14 días).

En 35 bebés (52 %), la RM de cerebro resultó normal. Todos los lactantes que tenían puntaje de la RM ≥ 2, indicaban una lesión en los ganglios basales o un infarto de la cuenca con devastación cerebral, mostraban retrasos motores y cognitivos al mismo tiempo, con una especificidad del 100 % (IC 95 %: 90 % a 100 %) y un valor predictivo positivo del 100 % (IC 95 %: 68 % a 100 %). También se vinculó una puntuación de RM baja, como 1a y 1b, con retraso en el desarrollo en 12 de 17 bebés (70 %), excepto en un lactante que mostró retraso severo con puntaje < 70 en los tres aspectos, la mayoría de los retrasos fueron moderados e incluyeron a todos los pacientes con una puntuación de 70 a 85 tanto en el lenguaje como en el área cognitiva.

Los valores predictivos de cualquier irregularidad en la RM (puntuación ≥ 1) para que se tenga alguna discapacidad, cuando se emplea un límite Bayley-III < 85 a los 18-24 meses, mostraron una sensibilidad de 73 % (IC 95 %: 63 % a 83 %), especificidad de 84 % (IC 95 %: 70 % a 90 %), valor predictivo positivo (VPP) de 84 % (IC 95 %: 71 % a 93 %) y un valor predictivo negativo (VPN) de 74% (IC 95 %: 62 % a 82 %).

El estudio demostró que la escala Bayley-III con punto de corte < 85 detecta discapacidad funcional en el 50% de los sobrevivientes; el punto de corte < 70 subestima los retrasos y la RM mantiene el valor predictivo.

Para este desenlace, la certeza de la evidencia fue muy baja por riesgo de sesgo serio por ausencia de información sobre cómo abordar factores de confusión y datos faltantes, de igual manera, ausencia de un protocolo. La imprecisión fue seria por el tamaño pequeño de la muestra y los intervalos de confianza amplios. Se detectó sesgo de publicación serio.

**Desenlace 2: inicio o intensificación de una intervención**

El estudio de Chalak y col. (2014) (15), incluyó 80 recién nacidos ≥ 36 semanas con HIE de moderada a grave se sometieron a hipotermia terapéutica (incidencia de 1 de cada 1 000). El uso de la escala con punto de corte Bayley-III < 85, detectó discapacidad del 50 % (n = 40) en niños tratados con HT, mientras que cuando se usó el punto de corte < 70, subestimó los retrasos del desarrollo en el 13 % (n = 10). Debido a lo anterior, el estudio propuso emplear el umbral < 85 para la derivación temprana de los neonatos a programas de intervención y para el diseño de futuros ensayos neuroprotectores. La utilización de este valor facilita la identificación temprana de los niños que presentan limitaciones

funcionales, y apoya la planificación de los planes de seguimiento y de estrategias terapéuticas a largo plazo.

En resumen, este estudio demostró que la escala Bayley-III con punto de corte < 85 detecta discapacidad funcional en el 50% de los sobrevivientes; el punto de corte < 70 subestima los retrasos y la RM mantiene el valor predictivo.

La certeza de esta evidencia fue muy baja por diversas limitaciones significativas: riesgo de sesgo serio debido a la falta de información sobre cómo abordar factores de confusión y datos faltantes, así como a la ausencia de un protocolo; se presenta una imprecisión seria por el pequeño tamaño de la muestra y los intervalos de confianza amplios; y se detecta un serio sesgo de publicación ya que no se informan mecanismos para evitarlo. Estas restricciones disminuyen significativamente la confianza en los hallazgos de la investigación.

#### 7.1.4.3 HINE (versión turca) comparado con Bayley-III, RM (PLIC) y movimientos generales

La evidencia para responder a este comparador proviene del estudio observacional de Adigüzel y col. (2022) (16). El objetivo del estudio fue evaluar la validez y la confiabilidad de la versión turca de la escala HINE en lactantes de alto riesgo (prematuros, asfixia, sepsis), por medio de la comparación de sus puntajes con otras herramientas de evaluación neurológica temprana, como movimientos *fidgety* (GMA, por sus siglas en inglés), RM de cerebro y Bayley-III. Se evaluaron 35 recién nacidos a término y pretérmino tardío, con seguimiento neurológico a los 24 meses. A todos se les aplicó la escala HINE entre los 8 y 12 meses de edad corregida.

**Desenlace 1: determinación de secuelas neurológicas**

El estudio de Adigüzel y col. (2022) (16), incluyó 35 lactantes a término y pretérmino tardío, a quienes se les realizó seguimiento neurológico. A todos los participantes se les aplicó la escala HINE entre los 8-12 meses de edad corregida (edad del bebé restando las semanas que se adelantó el nacimiento respecto a las 40 semanas de gestación), para luego ser evaluados con la Bayley-III a la edad de un año. Para el análisis de validez concurrente, 19/35 (54,3 %) niños fueron sometidos a una RM de cerebro. Los puntajes globales de la HINE revelaron correlaciones estadísticamente significativas en relación con los puntajes Bayley-III en las áreas del lenguaje (r: 0,55; p = 0,001), motora (r: 0,71; p < 0,001) y cognitiva (r: 0,77; p < 0,001), lo que indica una relación entre el rendimiento del desarrollo a los 12 meses y la función neurológica temprana. Además, los niños con puntajes más bajos en HINE mostraron clasificación más reducida en la escala Bayley-III.

La escala HINE, logró una correcta discriminación entre lactantes con hallazgos neurológicos de riesgo: por ejemplo, los individuos que no tenían movimientos *fidgety* lograron evaluaciones HINE significativamente más bajas que aquellos que mostraban movimientos normales (51,8 ± 13,8 comparado con 71,6 ± 3,7; p = 0,017). Asimismo, los niños con anomalías en la RM de cerebro tuvieron evaluaciones más bajas en la escala HINE que aquellos que mostraron un resultado normal en la RM de cerebro (60,0 ± 14,8 comparado con 72,1 ± 3,4; p = 0,030).

**Desenlace 2: inicio o intensificación de una intervención**

Se evaluaron 35 bebés de alto riesgo, a quienes se les realizó la valoración de movimientos *fidgety* y la escala HINE. El estudio no llevó a cabo ni reportó intervenciones terapéuticas, pero sugirió programas de rehabilitación temprana

cuando la calificación HINE fue < 64 o si no se presentaron movimientos *fidgety*, ya que estas características son comunes en los niños con un riesgo neurológico más alto. Se enfatizó en que esta combinación permitió identificar a los recién nacidos con riesgo de alteraciones neuromotoras en una etapa temprana y favorece su remisión para intervenciones tempranas.

La escala HINE es un instrumento válido y confiable para el pronóstico neurológico temprano. Sin embargo, la certeza de la evidencia fue muy baja debido al riesgo de sesgo serio al ser un estudio de diseño observacional y por la ausencia de control de factores de confusión; además de que la evidencia indirecta se limita a correlaciones entre pruebas, sin resultados clínicos confirmados. La imprecisión presentó riesgo serio, debido al tamaño muestral reducido y subgrupos pequeños y el riesgo de sesgo de publicación de un estudio de un solo centro, disminuyen la confianza en los resultados.

#### 7.1.4.4 HINE a 12 meses comparado con IRM neonatal (7–14 días) y coeficiente de desarrollo (Griffiths) a 24 meses

La evidencia para responder a este comparador proviene del estudio observacional de Romeo y col. (2019) (17). El objetivo del estudio fue evaluar si la escala neurológica HINE aplicada a los 12 meses es una herramienta útil para predecir los resultados del neurodesarrollo a los 2 años en lactantes con EHI tratados con hipotermia terapéutica. Se evaluaron con la escala HINE 87 recién nacidos a término y pretérmino tardío, con seguimiento neurológico a los 12 meses de edad. Con las puntuaciones de la escala HINE obtenidas a los 12 meses, se determinó quiénes eran los bebés con EHI que habían recibido HT y que tenían posibilidad de beneficiarse de un tratamiento de rehabilitación integral.

**Desenlace 1: determinación de secuelas neurológicas**

El estudio de Romeo y col (2019) (17), con puntaje en la escala HINE < 67, predijo discapacidad motora y formas de parálisis cerebral (como cuadriplejía y diparesia). Se observaron puntuaciones entre 40-66 en niños que no consiguieron sentarse sin ayuda, pero el único niño con puntuación HINE < 40 presentó cuadriplejía espástica-distónica grave, sin control cefálico. De otra parte, los puntajes ≥ 67 estuvieron relacionados con un desarrollo motor adecuado a los 2 años. Sin embargo, hubo algunos niños que mostraron problemas en el lenguaje y la audición en la escala Griffiths, incluso aquellos con RM de cerebro normal o con lesiones mínimas de ganglios basales. Asimismo, la evaluación indicó que las puntuaciones de la escala HINE mostraron la gravedad de las lesiones en la RM de cerebro: las calificaciones más bajas se obtuvieron en neonatos con lesiones muy amplias de sustancia blanca y ganglios basales, mientras que los puntajes altos u óptimos estaban relacionados con lesiones leves o RM de cerebro normal.

**Desenlace 2: inicio o intensificación de una intervención**

El estudio de Romeo y col (2019) (17), mostró la relación entre los puntajes subóptimos (< 67) con la discapacidad motora, que incluye cuadriplejía, diparesia y falta de sedestación independiente. Estos casos se registraron sobre todo en niños con compromiso severo en la RM de cerebro neonatal, lo que posibilita identificar tempranamente a aquellos que necesitan intervenciones más específicas o rehabilitación integral.

La combinación de calificación HINE ideales con RM de cerebro normales o con lesiones mínimas, predice un pronóstico motor positivo, disminuye las intervenciones innecesarias y proporciona información precisa a las familias sobre el escaso riesgo de secuelas motoras severas.

El estudio apoya la escala HINE como una herramienta clínica práctica y válida para el monitoreo neurológico temprano en bebés con EHI tratados con HT.

La certeza de la evidencia fue muy baja debido al riesgo de sesgo serio, teniendo en cuenta que el estudio no identificó ni controló factores de confusión y tampoco aplicó análisis ajustados, lo cual es una limitación para la validez de las asociaciones observadas. De igual forma, hubo imprecisión seria debido a tamaño de muestra pequeño y subgrupos con pocos eventos, lo cual disminuye la confianza en el efecto observado y la certeza de las estimaciones.

#### 7.1.4.5 INFANIB (20 ítems - versión china) comparada con PDMS-2 (Escala de Desarrollo Motor de Peabody, segunda edición)

La evidencia para responder a esta comparación proviene del estudio observacional de Liao y col. (2012) (18). El objetivo del estudio fue desarrollar una versión china del INFANIB para evaluar la confiabilidad (interobservador e intraobservador) y validez predictiva para identificar en lactantes de alto riesgo trastornos neuromotores en entornos de atención primaria en China. En el estudio observacional participaron 118 lactantes de alto riesgo, de los cuales solo 104 concluyeron el seguimiento y fueron analizados al final: 55 prematuros y 49 recién nacidos a término. Se utilizó la versión china del INFANIB para evaluar a todos los participantes cuando tenían 3, 7 y 10 meses de edad (edad corregida para los prematuros). Después, entre los 12-24 meses, todos los bebés fueron examinados utilizando la Escala de Desarrollo Motor Peabody, segunda edición (PDMS-2), que se empleó como estándar de oro para la clasificación del desarrollo motor y el diagnóstico de parálisis cerebral (PC) o un retraso significativo en el desarrollo motor determinado por un GMQ ≤ 79.

**Desenlace 1: determinación de secuelas neurológicas**

En el estudio de Liao y col. (2012), de un total de 55 neonatos prematuros, se diagnosticó a 13 (23,6 %) con parálisis cerebral o retraso motor significativo entre los 12-24 meses; los 22 neonatos restantes presentaron un desarrollo motor normal. Del grupo de 49 nacidos a término, 13 (26,5 %) mostraron parálisis cerebral o retraso en el desarrollo motor, mientras que los otros 36 obtuvieron resultados normales.

En este estudio se utilizó la escala INFANIB como método de cribado en 3 ocasiones (a los 3 meses, a los 7 y a los 10). Cuando el resultado "normal" se valoró como negativo, pero una clasificación "transitoria o anormal" se vio de manera positiva. El estudio, basado en esta categorización, explicó los verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos negativos y falsos positivos correspondientes a cada edad evaluada.

En los neonatos prematuros, cuando llegaron a la edad de 3 meses, se registraron 10 verdaderos positivos, 24 verdaderos negativos, 18 falsos positivos y 3 falsos negativos. Se detectaron 11 verdaderos positivos, 24 verdaderos negativos, 2 falsos negativos y 18 falsos positivos cuando se alcanzó el séptimo mes de vida. Finalmente, cuando se aplicó a los diez meses, se registró un rendimiento más alto, con 34 verdaderos negativos, 11 verdaderos positivos, 2 falsos negativos y 8 falsos positivos. Esto evidencia una mayor habilidad del INFANIB para pronosticar las secuelas motoras confirmadas por PDMS-2 en esta población.

En los neonatos a término, al llegar a los 3 meses de vida, se registraron 10 falsos negativos, 21 verdaderos positivos, 15 verdaderos negativos y 3 falsos positivos. A los siete meses, se registraron 11 positivos verdaderos, 10 falsos positivos, 26 negativos verdaderos y 2 negativos falsos. El INFANIB presentó su

rendimiento óptimo en este grupo de neonatos a los 10 meses, con 12 positivos verdaderos, 28 negativos verdaderos, 8 falsos positivos y 1 falso negativo; estos resultados correspondieron a una sensibilidad del 92,3 % y a una especificidad del 77,8 %.

En conclusión, para este desenlace la prueba demostró ser más útil para detectar alteraciones neuromotoras a los 10 meses, tanto en bebés prematuros como en aquellos nacidos a término. La especificidad fue baja en las edades más tempranas, particularmente en los prematuros, debido a la existencia de distonías y patrones motores temporales que no siempre se convierten en secuelas duraderas.

La certeza de la evidencia es baja debido al riesgo de sesgo y la imprecisión. En el estudio no se especifica si los evaluadores fueron cegados, ni cómo se manejaron las pérdidas. El tamaño de la muestra fue pequeño y hubo pocos casos con secuelas neuromotoras, por lo que las estimaciones de sensibilidad y especificidad fueron menos precisas.

**Desenlace 2: inicio o intensificación de una intervención**

Las rutas de intervención se definieron en el protocolo del estudio, tomando como referencia los resultados del INFANIB. Los lactantes clasificados con compromiso "transitorio" eran monitoreados mensualmente, con sugerencias de estimulación y terapia llevadas a cabo por los padres en casa. Por otro lado, los lactantes clasificados con compromiso "anormal" eran enviados al hospital para recibir terapia física y rehabilitación, y su progreso se supervisaba entre los 12-24 meses a través de reevaluaciones con la escala PDMS-2.

Los autores señalan que, si bien la escala INFANIB puede ser utilizada para tamización temprana (confiabilidad de acuerdo con Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI > 0,8)) y a los 10 meses presenta una buena validez en la

tamización en atención primaria), no se debe usar para aumentar las intervenciones a los 3 o 7 meses, en particular en prematuros, por la alta tasa de falsos positivos a esas edades (a los 3 meses: 18 falsos positivos, a los 7 meses: 18 falsos positivos y a los 10 meses: 8 falsos positivos). En conclusión, los resultados indican que las decisiones clínicas más fiables decisiones sobre intervenciones especializadas y seguimiento a largo plazo fundamentadas en esta escala deben tomarse después de 10 meses, ya que es cuando la prueba presenta niveles elevados de especificidad y sensibilidad, lo cual le permite distinguir con mayor precisión entre patrones motores transitorios y trastornos con valor pronóstico real. A edades más tempranas, la cantidad de falsos positivos tiende a ser alta, lo que restringe su utilidad para tomar decisiones terapéuticas a una edad temprana.

La certeza de la evidencia es baja debido al riesgo de sesgo y la imprecisión. El análisis no especificó si los evaluadores fueron cegados, ni detalló cómo se manejaron las pérdidas. Además, el tamaño de la muestra fue pequeño y hubo pocos casos con secuelas neuromotoras, lo que determinó estimaciones de sensibilidad y especificidad menos precisas y limitó la confianza en el efecto observado.

### 7.1.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

La evidencia que sustenta los dominios EtD fue recopilada a partir de múltiples fuentes complementarias. En primer lugar, se utilizó la revisión sistemática realizada para dar respuesta a la pregunta específica de investigación (Anexo 16). Adicionalmente, se llevó a cabo una revisión complementaria de factores contextuales relevantes para la toma de decisiones (Anexo 19). Esta información se integró con la evidencia aportada por los expertos clínicos, así como con datos procedentes de bases de datos nacionales, en particular las bases del INVIMA (Anexo 20), con el fin de asegurar una valoración integral, contextualizada y pertinente de los dominios EtD.

#### 7.1.5.1 Exactitud de las pruebas

Los estudios indican que la combinación de aEEG a las 72 h con RM de cerebro después del día 7 presentan una alta exactitud diagnóstica (sensibilidad: 85–91 %, especificidad; 69–88 %) para predecir secuelas neurológicas. Un resultado positivo confirma un mal pronóstico (probabilidad postest: 97,6 %), mientras que uno negativo descarta secuelas relevantes (probabilidad postest: 1,26 %), superando el umbral clínico de falsos negativos (< 10 %).

#### 7.1.5.2 Efectos deseables

El uso de escalas ofrece efectos clínicos altamente deseables en neonatos con EHI tratados con hipotermia terapéutica al permitir la estratificación del riesgo neurológico, la detección temprana de secuelas motoras y cognitivas, y el inicio temprano o intensificación de una intervención.

- Estratificación del riesgo neurológico (HINE y Bayley-III correlacionan con RM de cerebro y predicen discapacidad):

  Bayley-III: RM de cerebro anormal predijo un Bayley < 85 con sensibilidad 73 % y especificidad 84 % a los 24 meses (Chalak y col. (2014)) (15).

  HINE: puntuación < 67 identificó discapacidad motora significativa; puntuación ≥ 67 predijo marcha normal a los 12 meses (Romeo y col. (2019)) (17).

  INFANIB: alta fiabilidad (CCI > 0,8); buena capacidad discriminativa a los 10 meses (Liao y col. (2012)) (18).

- Detección temprana de secuelas motoras y cognitivas de los 18 a 24 meses:

  EEG/aEEG/RM de cerebro: realizados en la fase aguda, son exactas para predecir secuelas neurológicas (13,14).

  HINE: correlación con Bayley-III (cognitivo r: 0,77; motor r: 0,71; p < 0,001) (Adıgüzel y col. (2022)) (16).

  Bayley-III: 50 % presentó puntuaciones < 85 (retraso leve/moderado en el desarrollo) a los 24 meses; 13% puntuaciones <70 (retraso severo en el desarrollo) (Chalak y col. (2014)) (15).

  INFANIB: VPP 57,9 a 60 %, VPN 94 a 97 % frente a PDMS-2. Predicción limitada a los 3–7 meses (Liao y col. (2012)) (18).

- Inicio o intensificación de una intervención:

  HINE < 67, Bayley < 85 o INFANIB anormal, orienta a rehabilitación integral.

#### 7.1.5.3 Efectos no deseables

Los falsos negativos identificados en la evaluación con las diferentes escalas: Bayley > 70 subestima retrasos leves; INFANIB aplicado en neonatos < 7 meses es menos precisa; HINE < 67 en menores de 8 meses subestima alteraciones neurológicas leves; favorecen el retraso en la detección de parálisis cerebral o retraso motor, pérdida de oportunidad de intervención temprana, alta prematura de programas de seguimiento y consejería familiar inadecuada o tardía.

#### 7.1.5.4 Balance riesgo-beneficio

Emplear registros neurofisiológicos (EEG, aEEG), neuroimagen (RM de cerebro) y escalas clínicas validadas en recién nacidos con EHI es claramente favorable. Entre estas últimas destacan el Hammersmith Neonatal Neurological Examination (HINE), con alta precisión predictiva para desenlaces motores adversos y riesgo de parálisis cerebral; la escala abreviada de desarrollo, útil para la detección rápida de alteraciones; el Infant Neurological International Battery (INFANIB), ampliamente validado para la evaluación neurológica en lactantes; y las Escalas Bayley de Desarrollo Infantil, consideradas estándar internacional para la valoración motora, cognitiva y del lenguaje.

Estas herramientas, junto con el EEG y la RM de cerebro alrededor del día 7, aportan beneficios en la estratificación diagnóstica y pronóstica, facilitan decisiones terapéuticas, permiten identificar tempranamente candidatos a rehabilitación y mejoran la posibilidad de seguimiento multidisciplinario. Los riesgos asociados son bajos, ya que se trata de procedimientos no invasivos y sin reportes de eventos adversos relevantes. No obstante, la certeza de la evidencia es limitada por la heterogeneidad de los estudios, el tamaño muestral

reducido y la disponibilidad de resultados a corto plazo, lo que modera la confianza en la magnitud de los beneficios.

Los riesgos principales incluyen pérdida de precisión si las pruebas se realizan fuera de la ventana óptima (aEEG 24–72 h de vida, RM de cerebro ≥ 7 días de vida), limitaciones de disponibilidad de profesionales entrenados para ciertas técnicas y no disponer del servicio de complejidad alta para ofrecer la imagen.

En conjunto, los beneficios superan los riesgos y respaldan la recomendación internacional de incorporar estas pruebas y escalas en la monitorización y manejo de la EHI moderada a grave, siempre interpretadas con cautela en el contexto clínico individual. El balance positivo depende de aplicar las pruebas en el momento adecuado y contar con los recursos necesarios.

#### 7.1.5.5 Certeza global de la evidencia

Aunque las pruebas (RM de cerebro, aEEG, EEG) y las escalas (Bayley II/III, HINE e INFANIB) muestran efectos favorables en términos de capacidad predictiva, la evidencia disponible proviene principalmente de 2 RSL con muy baja certeza de evidencia y estudios observacionales, con muestras pequeñas, sin grupo control, en contextos limitados y con riesgo de sesgo de selección y publicación.

#### 7.1.5.6 Valores y preferencias

No se incluyeron estudios que evalúen cómo los pacientes o sus familias valoran los desenlaces principales. Los estudios relacionados a continuación, se informan como evidencia indirecta:

El estudio cualitativo de Read y col. (2020) (19) desarrollado en Nigeria, reportó 31 entrevistas a padres de recién nacidos críticamente enfermos (5 con AP). Los cinco desenlaces más importantes para las familias fueron: alimentación materna, buen estado de salud del bebé (estar sano, fuerte), educación, crecimiento y factores religiosos. Indica que los padres priorizan desenlaces funcionales y de bienestar más que desenlaces técnicos (ej: biomarcadores). La neuromonitorización tendría valor en la medida en que contribuya a lograr esos resultados.

El estudio de cohorte retrospectiva de Lansky y col. (2014) (20), fue desarrollado en Brasil sobre mortalidad neonatal y calidad de atención. Además de mostrar inequidades regionales, documentó la falta de respeto a derechos de las mujeres, como contar con acompañante en el parto. Aporta evidencia importante relacionada con la importancia de armonizar las intervenciones con las preferencias de las familias, promoviendo entornos de atención culturalmente sensibles y respetuosos que favorezcan su aceptación y participación en relación con el cuidado del recién nacido.

Adicionalmente, el GDG, a través de las representantes de pacientes y cuidadores, manifiestan que los padres valoran principalmente la accesibilidad y oportunidad de las evaluaciones, confiando en el personal entrenado y en los instrumentos que usan, aprecian recibir información clara sobre los procedimientos y el seguimiento. No hubo una importante incertidumbre o variabilidad.

### 7.1.5.7 Recursos (costos) requeridos

No se incluyeron estudios que evalúen los recursos requeridos. El estudio relacionado a continuación se informa como evidencia indirecta:

El estudio descriptivo de Dawodu y col. (1998) (21), describió que en países en desarrollo menos del 50 % de los nacimientos son atendidos por personal entrenado, y que solo entre 1–3 % del Producto Nacional Bruto (PNB) se destinaba a salud materno-infantil. Esto indica limitaciones estructurales y presupuestales para asumir tecnologías de alto costo como EEG continuo, y escalas como Bayley y curso de movimientos generales (GMA, por sus siglas en inglés), los cuales, a pesar de estar estandarizados a nivel internacional, no son de uso generalizado en Colombia y contemplan costos asociados a su realización.

En Colombia, a partir de la base de suficiencia 2023 (22), se estiman costos aproximados en pesos colombianos de estas intervenciones de la siguiente manera:

- EEG por video: $ 108 634 (rango: $ 79 970 - $ 145 250) por hora de monitorización)
- EEG convencional*: $ 36 653,96 (rango: $ 41 729,30 - $ 53 110,02)
- EEG computarizado*: $ 36 786,16 (rango: $ 45 982,70 - $ 57 478,38)
- Escala Bayley: $ 2 500 000 (entrenamiento por una única vez para un profesional)
- GMA: $ 4 200 000 (entrenamiento por una única vez para un profesional)

*EEG convencional y computarizada son iguales, pero tienen CUPS diferentes.

Aunque se requiere equipamiento y personal capacitado, la identificación temprana de riesgo neurológico optimiza la rehabilitación y seguimiento, reduciendo a futuro costos por atención de población con discapacidad.

Es importante tener en cuenta de que no existe un estudio formal de impacto presupuestario. Los precios aquí relacionados son precios de referencia para la toma de decisiones en torno a esta recomendación; por tanto:

- No corresponden a un manual tarifario, solamente buscan orientar costos del sistema de salud. El único efecto es orientador de la discusión para el panel, en términos de recursos requeridos.
- Los costos presentados son orientadores, pero no constituyen un estudio de factibilidad o impacto presupuestario.

#### 7.1.5.8 Certeza en la evidencia de los recursos requeridos

Muy baja, por tratarse de evidencia indirecta, evidencia del contexto colombiano y juicio de expertos.

#### 7.1.5.9 Costo efectividad

No se identificaron estudios específicos sobre costo efectividad. Los estudios relacionados a continuación se informan como evidencia indirecta:

El estudio observacional prospectivo desarrollado en Ghana por Enweronu y col. (2018) (23), documentó que la atención aguda de la asfixia perinatal representó en promedio el 9,1 % del ingreso anual de las familias. Esto muestra que el costo de la atención ya es alto; si la neuromonitorización lograra reducir discapacidad y hospitalización prolongada, estos costos podrían disminuir al tratarse de seguimientos oportunos.

El estudio observacional retrospectivo de Ji y col. (2025) (24), mostró una reducción global del 26 % en años de vida saludables perdidos (AVAD) por encefalopatía neonatal entre 1990–2019, lo que refleja que invertir en estrategias que mejoren diagnóstico y manejo temprano sí reduce carga de enfermedad. Indirectamente, sugiere que tecnologías como la neuromonitorización podrían ser costo–efectivas al contribuir a reducir los AVAD.

### 7.1.5.10 Equidad

No se identificaron estudios específicos o análisis de evidencia directa sobre equidad. Los estudios relacionados a continuación se informan como evidencia indirecta:

El estudio de cohorte desarrollado en Cataluña por Carrilero y col. (2021) (25), incluyó 1,5 millones de niños. Se reportó que el riesgo de hipoxia intrauterina y asfixia/trauma al nacer fue más del doble en familias de bajo nivel socioeconómico (Índice Relativo de Inequidad: 2,31). Además, cerca del 30 % de los casos serían prevenibles si todos tuvieran las mismas condiciones que los hogares de nivel medio-alto.

De acuerdo con lo referido por el panel de expertos, sugerir la aplicabilidad de estrategias escalonadas con el uso de escalas clínicas (HINE, Bayley, INFANIB, Griffits), favorece la equidad. En este sentido, podría verse incrementada si se amplía el uso de las escalas, considerando que es una tecnología de bajo costo, de autoformación y podría implementarse en sitios lejanos (ej.: una persona que se entrene puede facilitar su uso y disponibilidad en zonas cuya disponibilidad es limitada). Adicionalmente, para el seguimiento, es más útil e informativo el uso de las escalas, más que las imágenes.

### 7.1.5.11 Aceptabilidad

Las pruebas pronósticas y de seguimiento neurológico son ampliamente aceptadas por los equipos clínicos, ya que aportan información objetiva sobre el estado y evolución del recién nacido. La aceptabilidad depende principalmente de la precisión de la prueba, la facilidad de uso y la disponibilidad de recursos para su implementación.

Las herramientas no invasivas, aplicables a la cabecera del paciente o en entornos clínicos rutinarios, son las más valoradas por su accesibilidad y utilidad para orientar decisiones tempranas. En general, la aceptabilidad de estas pruebas de seguimiento es alta, aunque puede variar según la capacitación del personal y la infraestructura del servicio neonatal donde se atienda a esta población.

### 7.1.5.12 Factibilidad

La implementación de las pruebas pronósticas en neonatos con EHI tratados con hipotermia terapéutica es globalmente factible, aunque depende de la disponibilidad de infraestructura, equipamiento y entrenamiento del personal. En Colombia, la factibilidad de estas herramientas está condicionada por la infraestructura y la disponibilidad de personal capacitado. Las escalas están en español y son aplicables en instituciones que cuenten con Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. El HINE no requiere validación; la GMA y la escala de Griffiths cuentan con capacitación gratuita.

Los códigos de Clasificación Única de Procedimientos en Salud (CUPS) que puede utilizarse para la realización de estas pruebas se presenta a continuación (27):

| Código CUPS | Nombre |
|---|---|
| 89.1.4.01 | ENCEFALOGRAMA CONVENCIONAL |
| 89.1.4.02 | ENCEFALOGRAMA COMPUTARIZADO |
| 89.1.4.10 | ENCEFALOGRAMA DIGITAL COM MAPEO CEREBRAL |
| 88.3.1.01 | RESONANCIA MAGNÉTICA DE CEREBRO |

Fuente: elaboración propia a partir de los datos proporcionados por el Sistema Integral de Información de la Protección Social en Colombia – SISPRO, Resolución 2641 de 2024 (27).

Finalmente, existen algunas consideraciones para tener en cuenta:

- Escalas en español.
- GMA y Bayley requieren costos para su entrenamiento.
- HINE y Griffits disponibles para aplicación gratuita.
- No se tienen actualmente CUPS específicos para el uso de las escalas. Estas están integradas dentro del servicio o consulta de los integrantes del personal de salud o de programas como el programa Canguro. Por otra parte, tampoco se tiene la indicación expresa de qué profesional o especialista la debe aplicar.
- La aplicación de las escalas requiere mayor tiempo de consulta y es dispendioso, se debe tener precaución para evitar que esto se convierta en una barrera de acceso al incentivar el cobro por su uso, aplicación y recursos requeridos.

### 7.1.6 Referencias

1. Ahearne CE, Boylan GB, Murray DM. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. World J Clin Pediatr [Internet]. 8 de febrero de 2016 [citado 14 de noviembre de 2025];5(1):67-74. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4737695/

2. Qin C, Gao X, Yin L, Fu Z, Sang X, Ding Y, et al. Global, regional and national disease burden of neonatal disorders from 2000 to 2021 and the comparison before and during COVID-19: a systematic analysis. BMC Public Health [Internet]. 5 de noviembre de 2025 [citado 14 de noviembre de 2025];25(1):3790. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12889-025-25043-7

3. Martínez-Hernández A, Barrón-San Pedro R, Garza-Morales SJ, Cruz-Real AAD la, Rendón-Macías ME, Hidalgo-Vázquez MM, et al. Hipotermia terapéutica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Revista mexicana de pediatría [Internet]. octubre de 2020 [citado 14 de noviembre de 2025];87(5):176-82. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0035-00522020000500176&lng=es&nrm=iso&tlng=es

4. Edoigiawerie S, Henry J, Issa N, David H. A Systematic Review of EEG and MRI Features for Predicting Long-Term Neurological Outcomes in Cooled Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy (HIE). Cureus [Internet]. 14 de octubre de 2024 [citado 21 de julio de 2025]; Disponible en: https://www.cureus.com/articles/295760-a-systematic-review-of-eeg-and-mri-features-for-predicting-long-term-neurological-outcomes-in-cooled-neonates-with-hypoxic-ischemic-encephalopathy-hie

5. Keene JC, Loe ME, Fulton T, Keene M, Mathur A, Morrissey MJ, et al. Macroperiodic Oscillations: A Potential Novel Biomarker of Outcome in Neonatal Encephalopathy. Journal of Clinical Neurophysiology. 1 de mayo de 2024;41(4):344-50.

6. Domenico M., Bompard S, Serrao F, Leo G, Cicala G, Velli C, et al. Early Neurological Assessment in Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy

Treated with Therapeutic Hypothermia. JCM. 18 de agosto de 2019;8(8):1247.

7. Singh A, Saluja S, Kler N, Garg P, Soni A, Thakur A. Amplitude integrated EEG: how much it helps in prognostication in neonatal encephalopathy? The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 12 de diciembre de 2022;35(25):7748-55.

8. Howard GT, Baque E, Colditz PB, Chatfield MD, Ware RS, Boyd RN, et al. Diagnostic accuracy of the Hammersmith Neonatal Neurological Examination in predicting motor outcome at 12 months for infants born very preterm. Dev Med Child Neurol. agosto de 2023;65(8):1061-72.

9. Hidalgo-Robles Á, Merino-Andrés J, Rodríguez-Fernández ÁL, Gutiérrez-Ortega M, León-Estrada I, Ródenas-Martínez M. Reliability, Knowledge Translation, and Implementability of the Spanish Version of the Hammersmith Infant Neurological Examination. Healthcare. enero de 2024;12(3):380.

10. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias. Guía de práctica clínica del recién nacido con asfixia perinatal. Guía No. 07. [Internet]. 2013. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/guia-asfixia-perinatal-profesionales.pdf

11. Pawale D, Fursule A, Tan J, Wagh D, Patole S, Rao S. Prevalence of hearing impairment in neonatal encephalopathy due to hypoxia-ischemia: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Res [Internet]. marzo de 2025 [citado 14 de noviembre de 2025];97(3):953-71. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41390-024-03261-w

12. Liu W, Yang Q, Wei H, Dong W, Fan Y, Hua Z. Prognostic Value of Clinical Tests in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated With Therapeutic Hypothermia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Neurol. 25 de febrero de 2020;11:133.

13. Ouwehand S, Smidt LCA, Dudink J, Benders MJNL, de Vries LS, Groenendaal F, et al. Predictors of Outcomes in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy following Hypothermia: A Meta-Analysis. Neonatology [Internet]. 2020 [citado 10 de septiembre de 2025];117(4):411-27. Disponible en: https://karger.com/article/doi/10.1159/000505519

14. Liu W, Yang Q, Wei H, Dong W, Fan Y, Hua Z. Prognostic Value of Clinical Tests in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated With Therapeutic Hypothermia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Neurol [Internet]. 25 de febrero de 2020 [citado 10 de septiembre de 2025];11:133. Disponible en: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2020.00133/full

15. Chalak LF, DuPont TL, Sánchez PJ, Lucke A, Heyne RJ, Morriss MC, et al. Neurodevelopmental outcomes after hypothermia therapy in the era of Bayley-III. J Perinatol. agosto de 2014;34(8):629-33.

16. Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Kahramanmaras Sutcu Imam University, Faculty of Health Sciences, Kahramanmaras, Turkey, Adiguzel H, Sarikabadayi YU, Department of Child Health and Diseases, SANKO University, Faculty of Medicine, Gaziantep, Turkey, Apaydin U, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Gazi University, Faculty of Health Sciences, Ankara, Turkey, et al. Turkish Validity and Reliability of the Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) with High-Risk Infant

Group: A Preliminary Study. Turk Arch Pediatrics. 7 de marzo de 2022;57(2):151-9.

17. Romeo DM, Bompard S, Serrao F, Leo G, Cicala G, Velli C, et al. Early Neurological Assessment in Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. JCM. 18 de agosto de 2019;8(8):1247.

18. Liao W, Wen E yi, Li C, Chang Q, Lv K lin, Yang W, et al. Predicting neurodevelopmental outcomes for at-risk infants: reliability and predictive validity using a Chinese version of the INFANIB at 3, 7 and 10 months. BMC Pediatr. diciembre de 2012;12(1):72.

19. Read SK, Jibril A, Tongo O, Akindolire A, Abdulkadir I, Nabwera H, et al. Parents' perceptions of core outcomes in neonatal research in two Nigerian neonatal units. bmjpo [Internet]. junio de 2020 [citado 7 de septiembre de 2025];4(1):e000669. Disponible en: https://bmjpaedsopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjpo-2020-000669

20. Lansky S, França E, Kawachi I. Social Inequalities in Perinatal Mortality in Belo Horizonte, Brazil: The Role of Hospital Care. Am J Public Health [Internet]. mayo de 2007 [citado 7 de septiembre de 2025];97(5):867-73. Disponible en: https://ajph.aphapublications.org/doi/full/10.2105/AJPH.2005.075986

21. Dawodu A. Neonatology in developing countries: problems, practices and prospects. Annals of Tropical Paediatrics [Internet]. septiembre de 1998 [citado 7 de septiembre de 2025];18(sup1):S73-9. Disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02724936.1998.11747984

22. Jaramillo GA, Saladarriaga LAM. Ministerio de Salud y Protección Social. Estudio de suficiencia y de los mecanismos de ajuste del riesgo para el cálculo de la Unidad de Pago por Capitación 2023. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2023.

23. Enweronu-Laryea CC, Andoh HD, Frimpong-Barfi A, Asenso-Boadi FM. Parental costs for in-patient neonatal services for perinatal asphyxia and low birth weight in Ghana. Sacks E, editor. PLoS ONE [Internet]. 12 de octubre de 2018 [citado 7 de septiembre de 2025];13(10):e0204410. Disponible en: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0204410

24. Ji X, Xiong Z, Peng T, Hu L, Cheng G, Qian L, et al. Global, regional, and national burden of neonatal encephalopathy due to birth asphyxia and trauma, 1990–2019. Chinese Medical Journal [Internet]. 10 de julio de 2025 [citado 7 de septiembre de 2025]; Disponible en: https://journals.lww.com/10.1097/CM9.0000000000003642

25. Carrilero N, Dalmau-Bueno A, García-Altés A. Socioeconomic inequalities in 29 childhood diseases: evidence from a 1,500,000 children population retrospective study. BMC Public Health [Internet]. diciembre de 2021 [citado 7 de septiembre de 2025];21(1):1150. Disponible en: https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-021-11230-9

26. Blume HK, Loch CM, Li CI. Neonatal Encephalopathy and Socioeconomic Status: Population-Based Case-Control Study. Arch Pediatr Adolesc Med [Internet]. 1 de julio de 2007 [citado 7 de septiembre de 2025];161(7):663. Disponible en: http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.161.7.663

27. Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO) [Internet]. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; [cited 2025 Sept 13]. Available from: https://web.sispro.gov.co/WebPublico/Consultas/ConsultarDetalleReferenciaBasica.aspx?Code=CUPS.

## 7.2 Pregunta clínica 14

¿Qué equipo de salud debería incluir y con qué frecuencia se debería realizar el seguimiento de recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con secuelas por asfixia perinatal para mejorar el desarrollo neurológico, la funcionalidad, la calidad de vida, reducir la discapacidad y las hospitalizaciones?

### 7.2.1 Antecedentes

En la versión de 2013 de la GPC de Asfixia Perinatal, el seguimiento ambulatorio de los recién nacidos con secuelas neurológicas se presentó de manera general, sin recomendaciones específicas sobre la composición del equipo de salud, la frecuencia de las evaluaciones ni los modelos de atención interdisciplinaria. La evidencia disponible era limitada y fragmentada, basada en consensos de expertos y extrapolaciones de guías internacionales.

En el contexto de la actualización de la guía, se plantea una nueva pregunta clínica orientada a definir qué equipo de salud debería incluirse y con qué frecuencia realizar el seguimiento de recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con secuelas por asfixia perinatal, con el fin de optimizar el desarrollo neurológico, la funcionalidad, la calidad de vida, reducir la discapacidad y evitar hospitalizaciones.

La asfixia perinatal es una de las principales causas de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), caracterizada por disfunción neurológica aguda secundaria a hipoxia y/o isquemia cerebral (1), asociada con parálisis cerebral, epilepsia, trastornos del neurodesarrollo, dificultades cognitivas y discapacidad funcional persistente (2). La fisiopatología incluye interrupción crítica del flujo sanguíneo

y del aporte de oxígeno, desencadenando cascadas de lesión neuronal, inflamación y apoptosis con daño cerebral duradero (3,4).

En cuanto a la carga de enfermedad, la incidencia de EHI varía entre 1,5–3/1 000 nacidos vivos en países de ingresos altos y 10–20/1 000 en países de ingresos bajos y medianos (LMIC) (5), donde la asfixia perinatal representa hasta el 23 % de las muertes neonatales (en comparación con 9 % en países de altos ingresos) (6). La letalidad en EHI moderada o grave puede superar el 25 %, y hasta el 40 % de los sobrevivientes presentan secuelas neurológicas (7). La parálisis cerebral secundaria a asfixia perinatal representa 20–30 % de los casos totales (8), y cohortes seguidas hasta los 5 años documentan discapacidad severa en 15–20 % de los casos moderados y hasta 60 % de los graves (9). El impacto económico es igualmente significativo: en el Reino Unido se estimaron pérdidas de 15,2 QALYs y un costo de £62,9 millones por cohorte anual de nacimientos (10), mientras que en LMIC las familias enfrentan altos gastos y barreras de acceso a rehabilitación (11).

La evidencia reciente respalda que el seguimiento estructurado y transdisciplinario mejora los desenlaces. El estudio prospectivo multicéntrico del Neonatal Research Network (NICHD) mostró que el 44 % de 208 RN con EHI tratados con hipotermia tenían discapacidad a los 18 a 22 meses, y que el seguimiento permitió intervenciones tempranas (9). Una revisión sistemática en *Bulletin of the WHO* evidenció que visitas estructuradas por trabajadores comunitarios redujeron la mortalidad neonatal (RR: 0,76; IC 95 %: 0,68 a 0,84) (12). Asimismo, la revisión de Spittle y cols. con más de 3 000 participantes mostró mejoras significativas en desarrollo motor (SMD 0,42) y cognitivo (SMD 0,31) gracias a programas de intervención temprana post-UCI neonatal (UCIN) (13).

A pesar de estos avances, en muchos países, incluido Colombia, persiste la ausencia de recomendaciones estandarizadas sobre la composición del equipo de salud y la periodicidad del seguimiento. Por ello, esta nueva pregunta clínica dentro de la actualización de la GPC busca orientar la formulación de recomendaciones basadas en evidencia sólida, definir seguimientos efectivos e interdisciplinarios, establecer frecuencias óptimas según el grado de afectación y promover la equidad en el acceso a los servicios de rehabilitación integral.

### 7.2.2 Recomendaciones pregunta 14

**Recomendación 20**
Se recomienda conformar un equipo interdisciplinario que incluya como mínimo un pediatra, fisioterapeuta, profesional de enfermería, nutrición, trabajador social y psicólogo para realizar el seguimiento de los recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica.

**Certeza en la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯
**Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor

**Consideraciones adicionales:**

- Incluir telemedicina, teleconsulta y telesalud en contextos con barreras geográficas.

**Recomendación 21**

Se recomienda incorporar otros especialistas al seguimiento de recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con secuelas por asfixia perinatal según la afectación neurológica o sistémica determinada por el pediatra.

**Certeza en la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯
**Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor

**Consideraciones adicionales:**

- Incluir telemedicina, tele consulta y telesalud en contextos con barreras geográficas.

**Recomendación 22**

Se sugiere comenzar el seguimiento con evaluación del pediatra inicialmente a los 7 días del alta hospitalaria en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con, o que tuvieron encefalopatía hipóxico-isquémica.

**Certeza en la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯
**Fuerza de la recomendación:** Condicional a favor

**Recomendación 23**

Se sugiere realizar una valoración integral por pediatría con una frecuencia cada 2 meses hasta el primer año, cada 3 meses en el segundo año, cada 4 meses en el tercer año y cada 6 meses hasta los 5 años.

**Certeza en la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯
**Fuerza de la recomendación:** Condicional a favor

**Consideraciones adicionales:**

- La frecuencia propuesta corresponde al seguimiento mínimo sugerido y puede intensificarse según el grado de afectación neurológica.

**Justificación**

El panel consideró que el seguimiento de recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con antecedentes de encefalopatía hipóxico-isquémica o secuelas por asfixia perinatal representa una alta prioridad en salud, debido al riesgo significativo de alteraciones en el neurodesarrollo, discapacidad motora o cognitiva, hospitalizaciones recurrentes y deterioro en la calidad.

La evidencia disponible, aunque de certeza muy baja, sugiere que la implementación de un seguimiento clínico estructurado e integral permite detectar de manera temprana déficits neurológicos, alteraciones en el desarrollo motor, del lenguaje o de la alimentación, y otras complicaciones asociadas. Esta detección oportuna posibilita la instauración de intervenciones específicas en momentos críticos del desarrollo cerebral temprano, lo que puede modificar el curso de la discapacidad y mejorar la funcionalidad global a largo plazo.

Desde una perspectiva clínica y funcional, se ha identificado que el abordaje por un equipo de salud interdisciplinario mejora la continuidad del cuidado, la calidad de las intervenciones y la adherencia de las familias. La participación coordinada de profesionales permite abordar de forma holística tanto las

necesidades médicas como los determinantes sociales y emocionales del proceso de recuperación. Además, la derivación oportuna a otras especialidades según la evolución clínica refuerza la pertinencia y efectividad del seguimiento.

Los beneficios potenciales incluyen una mejora en la funcionalidad, reducción del riesgo de discapacidad permanente, menor carga de hospitalizaciones y mejor calidad de vida para el niño y su familia.

Desde la perspectiva de los usuarios, las familias valoran altamente las estrategias que permitan mejorar el pronóstico de sus hijos y muestran una alta aceptación hacia el seguimiento periódico, especialmente cuando reciben orientación clara y apoyo durante el proceso. Por lo tanto, la variabilidad en valores y preferencias se considera baja.

En relación con los recursos, si bien el seguimiento especializado implica costos en infraestructura, personal y coordinación, el panel considero que contar con un equipo interdisciplinar a futuro podría ser una opción costo-efectiva a mediano y largo plazo al evitar complicaciones futuras, hospitalizaciones y cuidados de mayor complejidad. Además, en contextos con barreras de acceso geográfico o disponibilidad limitada de especialistas, se considera fundamental integrar estrategias de telesalud (telemedicina, tele consulta y tele seguimiento) para asegurar la continuidad del cuidado y mejorar la equidad.

La aceptabilidad entre los profesionales es alta cuando existen protocolos claros y espacios institucionales para el seguimiento, y su implementación resulta factible en sistemas de salud con redes articuladas entre el primer nivel de atención y servicios especializados.

| En síntesis, el panel identificó un balance claramente favorable entre beneficios clínicos relevantes y riesgos mínimos, lo cual respalda la necesidad de implementar estrategias de seguimiento interdisciplinario y establecer frecuencias para el seguimiento. | |
|---|---|
| **Dominio EtD** | **Juicio** |
| Problema prioritario | Sí |
| Efectos deseables | Grandes |
| Efectos no deseables | No se conoce |
| Certeza en la evidencia | Muy baja |
| Valores y preferencias | No importante incertidumbre o variabilidad |
| Balance de efectos | Probablemente favorece la intervención |
| Recursos requeridos | Costos moderados |
| Certeza en la evidencia del uso de recursos | Muy baja |
| Costo-efectividad | No se incluyeron estudios |
| Equidad | Incrementada |
| Aceptabilidad | Sí |
| Factibilidad | Varia |

### 7.2.3 Identificación de la evidencia

En una primera fase se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) en bases de datos electrónicas y fuentes secundarias, identificándose 310 registros. Tras la eliminación de duplicados, se obtuvo un total de 299 artículos. Estos fueron sometidos a un proceso de tamización mediante la revisión de títulos y resúmenes, a partir del cual se excluyeron 291 registros. Posteriormente, se evaluó el texto completo de 8 estudios, quedando finalmente 0 estudios incorporados en la síntesis de la evidencia.

En una segunda fase se llevó a cabo la búsqueda de estudios primarios en bases de datos electrónicas y fuentes secundarias, identificándose 1 099 registros. Tras la depuración de duplicados, se obtuvo un total de 992 artículos. Estos fueron sometidos al proceso de tamización mediante la revisión de títulos y resúmenes, a partir del cual se excluyeron 937 registros. Posteriormente, se evaluó el texto completo de 55 estudios, de los cuales se excluyeron 46 por no cumplir con los criterios de inclusión, quedando finalmente 9 documentos incorporados en la síntesis de la evidencia. La información detallada del proceso se presenta en el Anexo 17.

### 7.2.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Wallander y col. en 2014 (16) llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico en India, Pakistán y Zambia, con 431 niños nacidos a término y pretérmino tardío con alto riesgo de discapacidad del neurodesarrollo, incluyendo aquellos con antecedentes de encefalopatía hipóxico-isquémica. La intervención fue implementada por agentes comunitarios capacitados, supervisados por especialistas en desarrollo infantil, conformando un equipo

transdisciplinario comunitario. Estos agentes realizaron visitas domiciliarias semanales desde las seis semanas hasta los 12 meses de edad, mientras que el grupo control recibió atención estándar sin componente estructurado. El seguimiento clínico se extendió hasta los 36 meses, con evaluaciones a los 12 y 36 meses, utilizando la Escala de Desarrollo Infantil de Bayley III aplicada por evaluadores cegados. Los niños del grupo de intervención mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el desarrollo cognitivo (diferencia de medias: 4,1 puntos; IC 95 %: 1,2 a 7,0; p = 0,005) y motor (diferencia de medias: 3,6 puntos; IC 95 %: 0,9 a 6,3; p = 0,009), además de una reducción en el retraso severo del desarrollo (RR: 0,68; IC 95 %: 0,50 a 0,92; p = 0,014).

Clínicamente estos hallazgos se consideran discretos y se interpretan a la luz de los ítems evaluados, los cuales son aplicados, a su vez, de acuerdo con la edad del lactante y a los hitos del desarrollo correspondientes para su edad. Si bien este estudio se centra en desenlaces del neurodesarrollo, de manera indirecta aborda el equipo que suministra la intervención evaluada y describe la manera en que este logra los resultados de interés en la población de estudio. De acuerdo con sus hallazgos, aportan evidencia indirecta de que el equipo de salud debe estar conformado de manera interdisciplinaria, desde médicos especialistas en salud perinatal y neurólogos, hasta profesionales como fisioterapeuta, nutricionista, enfermería, los cuales serán fundamentales para brindar cuidados integrales, apoyo y terapias adicionales al manejo médico. Estos hallazgos aportan evidencia indirecta sobre la efectividad de modelos de seguimiento intensivos y frecuentes, basados en visitas semanales supervisadas, para mejorar el desarrollo neurológico y funcional y reducir la discapacidad. Otros estudios, también de manera indirecta, abordaron aspectos como el seguimiento en poblaciones con alteraciones del neurodesarrollo diversas (17,18).

Por otra parte, Parameshwarappa y col. en 2023 (19) realizaron un estudio observacional en India, centrado en trastornos del movimiento infantil, con seguimiento clínico durante tres años y visitas periódicas. La EHI fue la causa más frecuente (19 %). El estudio no describe la conformación de un equipo formal de seguimiento, pero evaluó funcionalidad mediante la escala de Ranking modificada, documentando la discapacidad persistente en varios casos. Aunque la ausencia de un equipo estructurado limita la aplicabilidad directa, los hallazgos subrayan la necesidad de contar con equipos especializados durante el seguimiento prolongado para reducir secuelas y mejorar la funcionalidad. También destacaron la relevancia de la formación y el entrenamiento continuados de los profesionales. Por otro lado, este estudio aporta evidencia indirecta con respecto a la frecuencia del seguimiento y su duración. La tendencia en los resultados positivos en el neurodesarrollo, como se describió, se logró mediante visitas periódicas que inicialmente eran bisemanales, posteriormente fueron quincenales durante 36 meses. Esta modalidad, fue respaldada en una población clínicamente heterogénea, por lo cual, este resultado también es respaldado de manera indirecta.

Litt y col. en 2023 (15) presentaron una revisión narrativa sobre modelos de seguimiento de niños de alto riesgo en Estados Unidos. Aunque no aporta resultados cuantitativos ni de alta certeza científica, analiza experiencias en programas de seguimiento e identifica la importancia de contar con equipos transdisciplinarios que incluyan pediatras, subespecialistas, terapeutas de rehabilitación, psicólogos, trabajadores sociales y la participación continuada de la familia. El artículo enfatiza la coordinación entre niveles de atención, la formación continua de los equipos y el uso de herramientas estandarizadas para la evaluación de desenlaces. En cuanto a la frecuencia, plantea la utilidad de modelos híbridos (presencial y virtual) con seguimiento longitudinal, lo cual podría favorecer el desarrollo neurológico, mejorar la funcionalidad y reducir

hospitalizaciones. Se concluye que este artículo aporta evidencia muy baja debido a la naturaleza de su estructura, por lo tanto, debe tomarse con precaución.

#### 7.2.4.1 Equipo de salud

Wallander y col. (2014) (16), evidenciaron que la participación de entrenadores profesionales y capacitados en desarrollo infantil, integrados en un esquema domiciliario, produjo una mejora estadísticamente significativa en el desarrollo cognitivo (diferencia ajustada de + 2,92 puntos en la escala MDI; p = 0,026) y psicomotor (+ 3,87 puntos; p = 0,017) a los 36 meses, frente a una actividad de educación en salud estándar. Aunque clínicamente el efecto es modesto, su relevancia radica en la prevención del deterioro neurocognitivo en niños con asfixia perinatal y otros riesgos del desarrollo. Por su parte, la revisión narrativa de diferentes experiencias de centros expertos desarrollada por Litt y col. (2023) (15), describe que los programas HRIF basados en equipos multidisciplinarios (neonatólogos, pediatras del desarrollo, terapeutas físicos y ocupacionales, fonoaudiólogos, nutricionistas, psicólogos) facilitan la detección temprana de secuelas y la coordinación de los cuidados de manera integral y oportuna, reduciendo re hospitalizaciones y mejorando la calidad de vida, aunque sin ensayos comparativos. En adición, Parameshwarappa y col. (2023) (19), aporta evidencia observacional donde la atención por neuropediatras y la rehabilitación intensiva por profesionales capacitados, se asoció con la recuperación funcional en un 37,5 % de los niños y menor dependencia severa, lo que subraya la importancia del abordaje interdisciplinario.

Lo anterior colige la interpretación, en la práctica clínica, de que la inclusión de un equipo especializado y multidisciplinario parece favorecer la trayectoria del desarrollo neurológico y la funcionalidad de los niños con secuelas de la AP como

la EHI, con un impacto potencial en la calidad de vida y reducción de la discapacidad. Sin embargo, la certeza de esta evidencia es muy baja por la heterogeneidad entre los estudios, las poblaciones incluidas y las métricas usadas. Adicionalmente, los diseños de los estudios y su conducción (ver anexo) conllevan riesgos de sesgos y finalmente, la ausencia de comparadores directos acentúa la incertidumbre residual, por lo cual debe tomarse con precaución.

#### 7.2.4.2 Frecuencia del seguimiento

Wallander y col. (2014) (16), implementó visitas quincenales durante 36 meses, mostrando beneficios en el desarrollo cognitivo y psicomotor, lo que sugiere que la alta intensidad y continuidad del seguimiento es clave para sostener las mejoras y prevenir el deterioro. Entre tanto, Litt y col. (2023) (15), reporta que los programas HRIF recomiendan evaluaciones en hitos críticos del neurodesarrollo (2 a 6, 8 a 12, 18 a 24 y 30 a 36 meses de vida), extendiendo el seguimiento hasta los 5 años en los casos en que se requiera, lo cual aporta evidencia indirecta de una mejor detección temprana de parálisis cerebral y reducción de re-hospitalizaciones. Así mismo, Parameshwarappa y col. (2023) (19), confirma que el seguimiento prolongado (al menos por 3 años) permite intervenciones oportunas y mejora la funcionalidad, aunque persiste la alta mortalidad en los casos severos de la EHI.

Se concluye a partir del cuerpo de la evidencia disponible, que la frecuencia elevada y sostenida del seguimiento (quincenal en los programas intensivos o visitas estructuradas en momentos críticos del neurodesarrollo) se asocia con mejores desenlaces funcionales del neurodesarrollo y con la detección temprana de secuelas. Los tres estudios, sin embargo, aportan evidencia indirecta, con certeza muy baja debido principalmente al diseño no experimental en dos casos, los tamaños de muestra pequeños, posibles sesgos, la heterogeneidad clínica y

la ausencia de comparadores robustos. No obstante, la dirección del efecto favorece la inclusión de equipos multidisciplinarios con entrenamiento y la implementación de un seguimiento frecuente y prolongado para mejorar el desarrollo neurológico, la funcionalidad y la calidad de vida, y reducir la discapacidad y las hospitalizaciones. Globalmente, la certeza de la evidencia disponible es muy baja, debido a las limitaciones metodológicas descritas.

### 7.2.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

La evidencia que sustenta los dominios EtD fue recopilada a partir de múltiples fuentes complementarias. En primer lugar, se utilizó la revisión sistemática realizada para dar respuesta a la pregunta específica de investigación (Anexo 17). Adicionalmente, se llevó a cabo una revisión complementaria de factores contextuales relevantes para la toma de decisiones (Anexo 19). Esta información se integró con la evidencia aportada por los expertos clínicos, así como con datos procedentes de bases de datos nacionales, en particular las bases del INVIMA (Anexo 20), con el fin de asegurar una valoración integral, contextualizada y pertinente de los dominios EtD.

#### 7.2.5.1 Efectos deseables

Contar con equipos interdisciplinarios incluyendo profesionales tales como pediatra/neonatólogo, fisioterapia, psicología, nutrición, enfermería, trabajo social, subespecialistas podrían mejorar los siguientes aspectos: desarrollo motor, desarrollo cognitivo, rehabilitación, disminución de discapacidad, bienestar familiar, bienestar del niño.

#### 7.2.5.2 Efectos no deseables

En la búsqueda realizada en los tres estudios incluidos (Wallander y col., 2014; Litt, 2023; Parameshwarappa y col., 2023), se exploró explícitamente si las intervenciones reportaban eventos adversos o efectos perjudiciales relacionados con la inclusión de equipos interdisciplinarios o la frecuencia del seguimiento. Ninguno de los estudios informó efectos no deseables asociados a estas estrategias. Wallander (2014), en un ECA con visitas domiciliarias quincenales durante 36 meses, no reportó complicaciones atribuibles a la intervención, más allá de la carga logística para las familias, lo que sugiere ausencia de daño clínico directo. Litt (2023), en su revisión sobre modelos de seguimiento post-UCIN, tampoco identificó riesgos inherentes a la participación en programas HRIF. Parameshwarappa (2023), en una cohorte con seguimiento prolongado en un centro hospitalario terciario, no describe eventos adversos derivados de la atención multidisciplinaria y los desenlaces negativos (discapacidad severa, mortalidad) se atribuyen a la gravedad de la condición inicial, no a la intervención.

Por lo tanto, se concluye que la ausencia de reportes directos de efectos no deseables indica que estas intervenciones carecen de potencial daño clínico relevante. Sin embargo, esta conclusión se basa en evidencia indirecta, dado que los estudios no incluyeron un análisis sistemático y formal de desenlaces de seguridad ni comparadores diseñados para evaluar los potenciales riesgos. Así pues, la certeza sobre la ausencia de efectos adversos o no deseables es muy baja, debido, además, a las limitaciones de los estudios, aunque la plausibilidad biológica de daño es mínima.

### 7.2.5.3 Balance riesgo-beneficio

**Efecto del equipo interdisciplinar**

Los tres estudios disponibles coinciden en que la inclusión de un equipo especializado aporta beneficios clínicos relevantes. Wallander y col. (2014) mostraron que la intervención con entrenadores en desarrollo infantil, mediante visitas domiciliarias quincenales, mejoró el desarrollo cognitivo (diferencia ajustada + 2,92 puntos en la escala MDI; p= 0,026) y psicomotor (+ 3,87 puntos; p= 0,017) a los 36 meses, frente a la educación en salud estándar. Litt y col. (2023) por su parte, describen que los programas HRIF con equipos multidisciplinarios (neonatólogos, pediatras del desarrollo, terapeutas físicos y ocupacionales, fonoaudiólogos, nutricionistas, psicólogos) facilitan la detección temprana de secuelas y la coordinación de los cuidados, reduciendo re-hospitalizaciones y mejorando la calidad de vida. En tanto que Parameshwarappa y col. (2023) aportan evidencia observacional donde la atención por neuropediatras y la rehabilitación intensiva se asoció con recuperación funcional en el 37,5 % de los niños y a menor dependencia severa. En cuanto a los riesgos, ninguno de los estudios reportó efectos adversos atribuibles al equipo interdisciplinario; las limitaciones identificadas son más de tipo logístico (costos, acceso), pero no clínicas. Por tanto, el balance indica que el beneficio supera ampliamente cualquier riesgo potencial, dado que la intervención mejora el desarrollo neurológico y la funcionalidad sin algún daño reportado. En cuanto a la magnitud y la certeza, el beneficio clínico puede considerarse moderado (mejoras en las escalas MDI y PDI, la recuperación funcional), mientras que la certeza es muy baja por la heterogeneidad que conlleva evidencia indirecta y la ausencia de análisis sistemático de desenlaces de seguridad.

**Efecto de la frecuencia del seguimiento**

Wallander y col. (2014) implementaron visitas quincenales durante 36 meses, mostrando beneficios en el desarrollo cognitivo y psicomotor, lo que sugiere que la alta intensidad y continuidad del seguimiento es clave para sostener las mejoras en el neurodesarrollo. Litt y col. (2023) reportan que los programas HRIF recomiendan evaluaciones en hitos críticos del neurodesarrollo (2 a 6, 8 a 12, 18 a 24, 30 a 36 meses), extendiéndolo hasta los 5 años en algunos casos, con aporte desde evidencia indirecta de una mejor detección temprana de la parálisis cerebral y reducción de las rehospitalizaciones. Así mismo, Parameshwarappa y col. (2023) confirma que el seguimiento prolongado (al menos durante 3 años) permite intervenciones oportunas y mejora la funcionalidad, aunque persiste la alta mortalidad en los casos severos. Con respecto a los riesgos: no se reportaron efectos adversos relacionados con la frecuencia; las barreras son principalmente de acceso y carga familiar. En resumen, el balance señala que el beneficio de un seguimiento frecuente y sostenido supera los riesgos logísticos, dado que permite la detección temprana y la optimización de intervenciones. La magnitud y la certeza pueden resumirse señalando que el beneficio clínico se considera moderado (mejoras en el neurodesarrollo y la funcionalidad) con una certeza muy baja por evidencia indirecta derivada de la heterogeneidad, tanto clínica como epidemiológica (diseño, n, sesgos) y la falta de comparadores robustos.

Como conclusión global, el balance riesgo/beneficio es claramente favorable, tanto para la inclusión de equipos interdisciplinarios como para la implementación de un seguimiento frecuente y prolongado. Las intervenciones muestran beneficios clínicos consistentes en el desarrollo neurológico, la funcionalidad y la calidad de vida, sin efectos adversos reportados. La certeza

de la evidencia es muy baja por la heterogeneidad, por los diseños no experimentales en dos estudios y la ausencia de un análisis sistemático de desenlaces de seguridad, pero la dirección del efecto es consistente y a favor de las intervenciones.

#### 7.2.5.4 Certeza global de la evidencia

La certeza global de la evidencia se califica como muy baja, sustentada en múltiples limitaciones metodológicas que afectan la validez interna y externa de los estudios incluidos. En primer lugar, la evidencia proviene de diseños heterogéneos: una revisión narrativa (Litt y col, 2023), una cohorte prospectiva sin comparador (Parameshwarappa y col., 2023) y un único ECA (Wallander y col., 2014). Esta composición introduce un riesgo de sesgo elevado, dado que las revisiones narrativas carecen de protocolos sistemáticos y son susceptibles al sesgo de selección y reporte, mientras que los estudios observacionales no controlan adecuadamente los factores de confusión, limitando la inferencia causal. El único ECA disponible, aunque robusto en su diseño, presenta limitaciones como la ausencia de cegamiento completo en la conducción, la falta de análisis de seguridad y un efecto modesto en los desenlaces críticos (imprecisión).

Por ello, la certeza se reduce por los siguientes criterios:

- Riesgo de sesgo: moderado en el ECA por falta de cegamiento y control parcial de la adherencia.
- Inconsistencia: Aunque la dirección del efecto es consistente, como ya se ha discutido (a favor de las intervenciones), la magnitud varía y no hay comparabilidad directa entre estudios por diferencias en la población, el contexto y la parametrización del tipo de intervención.

- Evidencia indirecta: múltiple evidencia indirecta respecto a la pregunta clínica, ya que los estudios no fueron diseñados específicamente para evaluar los equipos interdisciplinarios y la frecuencia del seguimiento en recién nacidos con secuelas por AP como la EHI; además, incluyen poblaciones mixtas (prematuros, riesgo social) sin declarar la proporción exacta de la población de interés y la mayoría de los desenlaces son subrogados o intermedios (escalas de desarrollo) más que la funcionalidad a largo plazo.
- Imprecisión: se observan intervalos de confianza (IC 95 %) amplios y ausencia de estimaciones en dos estudios; el ECA muestra diferencias pequeñas (escala MDI + 2,92 puntos, IC 95 % no reportado en detalle), lo que limita la certeza sobre la relevancia clínica.
- Sesgo de publicación: puede declararse como probable, dado que la literatura sobre modelos de seguimiento tiende a reportar resultados positivos y carece de estudios negativos o neutros.

En términos prácticos para informar la toma de decisiones, esto significa que, aunque los datos sugieren que contar con un equipo interdisciplinario y realizar seguimiento frecuente puede mejorar el desarrollo neurológico y la funcionalidad, la confianza en estos resultados es muy baja. Esto se debe a que los estudios disponibles no son los más adecuados para responder la pregunta (indirectos), tienen limitaciones en diseño y tamaño, y no permiten asegurar que los beneficios observados se mantendrían en otros contextos o poblaciones y en el tiempo. Se concluye entonces que la certeza global es muy baja, debido principalmente a que la evidencia aportada es indirecta, hay riesgo de sesgo alto, imprecisión y heterogeneidad. Por lo tanto, las recomendaciones deben ser formuladas con cautela, reconociendo la necesidad de estudios adicionales más rigurosos, pero considerando que la dirección del efecto es favorable y el balance riesgo/beneficio apoya la intervención.

### 7.2.5.5 Valores y preferencias

En la revisión de la literatura se identificaron estudios cualitativos y narrativos que exploraron las percepciones de las familias sobre el seguimiento post-alta en recién nacidos con riesgo neurológico, incluyendo aquellos con EHI. Sin embargo, no se hallaron estudios cualitativos diseñados específicamente para población con secuelas por AP, por lo que la evidencia disponible es indirecta respecto a la pregunta clínica. Esta limitación metodológica es importante, dado que los hallazgos provienen de investigaciones centradas en grupos más amplios de niños egresados de unidades neonatales o con condiciones neurológicas diversas. A pesar de la evidencia indirecta, los estudios revisados aportan información consistente sobre las preferencias parentales.

Lemmon y col. (2017) reportaron que los padres valoran un seguimiento estructurado y continuo posterior al alta, destacando la importancia de la comunicación clara y la participación en la toma de decisiones clínicas, lo que les otorga seguridad y confianza. De manera complementaria, Bater y col. (2022) evidenciaron que las familias priorizan los controles periódicos del desarrollo, especialmente en los primeros meses de vida, por la preocupación sobre el neurodesarrollo cognitivo, motor y del lenguaje. Chandrasekaran y col. (2022) subrayaron que los padres enfrentan barreras como costos y dificultades de transporte, pero otorgan gran relevancia a la empatía, la continuidad del equipo y a la cercanía en la atención, prefiriendo modelos accesibles y frecuentes que les permitan participar activamente en las decisiones. Así pues, en conjunto, aunque la evidencia es indirecta, los hallazgos sugieren que las familias consideran determinante la organización de programas de seguimiento que integren su voz y sus opiniones, que equilibren la frecuencia de los controles con la factibilidad y garanticen la continuidad y la sensibilidad del equipo de salud. Esta preferencia por esquemas estructurados y equipos accesibles debe

interpretarse con cautela, reconociendo la ausencia de estudios cualitativos específicos para secuelas por AP y la muy baja certeza de dicha evidencia, debido a los criterios ya discutidos.

#### 7.2.5.6 Recursos (costos) requeridos

La evidencia disponible no reporta análisis económicos directos sobre el seguimiento ambulatorio estructurado en recién nacidos con secuelas por asfixia perinatal, por lo que existe incertidumbre importante acerca del peso de los recursos y la cantidad de los recursos requeridos. Estos podrían oscilar desde un incremento significativo inicial, a expensas del recurso humano especializado, hasta la moderación, e incluso el ahorro a largo plazo, en la medida en que el impacto en los desenlaces de salud centrados en los RN y sus familias conlleve una reducción notoria en los resultados negativos como las complicaciones, la discapacidad, las hospitalizaciones y el requerimiento de intervenciones de alta complejidad, entre otras.

No obstante, los estudios revisados señalan que estos programas requieren de estrategias de gobernanza institucional para lograr la efectividad y la eficiencia de los recursos humanos especializados, así como de la interseccionalidad e intersectorialidad. Modelos de intervención comunitaria, como el implementado por agentes capacitados con visitas semanales supervisadas por especialistas (Wallander y col, 2014) (16), demandan inversión en personal de campo y en supervisión técnica. Otros modelos con equipos transdisciplinarios, que incluyen profesionales clínicos y psicosociales, requieren una dedicación intensiva y continuidad en el tiempo (Mascarenhas y col., 2025) (18). Asimismo, se han descrito propuestas híbridas (presencial–virtual) que podrían optimizar recursos y ampliar la cobertura (Litt y col., 2023) (15), aunque hasta el momento no existen datos de costo-efectividad formales.

#### 7.2.5.7 Certeza en la evidencia de los recursos requeridos

No se reportaron estudios evaluando los recursos requeridos.

#### 7.2.5.8 Costo-efectividad

En la búsqueda sistemática no se identificaron estudios económicos directos que evaluaran la costo-efectividad de incluir equipos interdisciplinarios ni de establecer frecuencias específicas de seguimiento en recién nacidos con secuelas por AP. Por tanto, la evidencia disponible sobre costos es indirecta y proviene especialmente, de las inferencias realizadas por el panel a partir de los efectos clínicos reportados en los estudios incluidos.

Por ejemplo, Wallander y col. (2014), en el ECA realizado en India, Pakistán y Zambia, mostraron que la intervención con visitas domiciliarias quincenales durante 36 meses mejoró el desarrollo cognitivo y psicomotor, lo que sugiere un potencial ahorro a largo plazo al reducir la discapacidad y la necesidad de cuidados intensivos posteriores. De manera similar, Litt y col. (2023), en su revisión sobre modelos de seguimiento post-UCIN en EE. UU, señalan que los programas estructurados y coordinados disminuyen las rehospitalizaciones y optimizan la detección temprana de secuelas, lo que podría traducirse en un menor uso de servicios especializados y los costos asociados. Sin embargo, estos datos no provienen de análisis formales de costo-efectividad, sino de estimaciones basadas en desenlaces clínicos.

En consecuencia, no se dispone de evidencia económica directa, y las consideraciones sobre el ahorro potencial se basan en inferencias del panel y en estudios realizados en contextos específicos (India, Pakistán, Zambia y Estados Unidos), lo que limita la generalización a otros sistemas de salud. La certeza

sobre el impacto económico a partir de la evidencia disponible es muy baja, aunque la dirección del efecto sugiere que las intervenciones podrían ser costo-efectivas al prevenir la discapacidad y reducir las hospitalizaciones.

#### 7.2.5.9 Equidad

La evidencia disponible sobre la equidad en programas de seguimiento para recién nacidos con secuelas por AP es indirecta, ya que no se identificaron estudios cualitativos ni cuantitativos diseñados específicamente para esta población. Los hallazgos provienen de investigaciones en neonatología y cuidados post-UCIN que incluyen grupos heterogéneos (prematuros, riesgo social, otras condiciones neurológicas), por lo que su aplicabilidad a la AP debe interpretarse con precaución. Chandrasekaran y col. (2022), mediante entrevistas a padres de niños con EHI, reportaron barreras significativas como los costos, el transporte y la carga emocional, que limitan la continuidad del seguimiento, mientras que valoraron positivamente la comunicación clara y la accesibilidad del equipo de salud. En contraste, Clifford y col. (2025), en una encuesta internacional, evidenciaron la variabilidad en los criterios para asignar el acceso a los programas de seguimiento de alto riesgo, señalando que en muchos casos no se consideran los factores sociales, lo que perpetúa las inequidades estructurales. De manera complementaria, Fall y col. (2024) documentaron desigualdades raciales y étnicas en el acceso a la hipotermia terapéutica en recién nacidos con EHI en EE. UU, lo que refleja inequidades desde la fase aguda y sugiere que estas disparidades también afectan la calidad y oportunidad del seguimiento posterior.

En conjunto, aunque la evidencia total es indirecta y se basa en estudios cualitativos generales y la opinión de expertos, los hallazgos son consistentes en señalar que los programas de seguimiento deben incorporar estrategias

explícitas para garantizar la equidad. Esto implica considerar determinantes sociales (DSS), reducir las barreras económicas y geográficas, y asegurar la continuidad y la sensibilidad cultural (competencias culturales) en la atención. La certeza de la evidencia es muy baja, por las limitaciones metodológicas de los estudios, pero la dirección del efecto indica que abordar las inequidades es esencial para la efectividad y aceptabilidad de las intervenciones por las partes y actores interesados.

#### 7.2.5.10 Aceptabilidad

La aceptabilidad de los programas de seguimiento en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica depende de la forma en que se configuran los equipos de salud y la frecuencia de las intervenciones. Chandrasekaran y col. (2022) mostraron que los padres aceptan mejor los programas cuando el equipo ofrece comunicación clara, apoyo emocional y oportunidades de participación, siempre que las visitas no generen sobrecarga logística o económica (21). Hordijk y col. (2022) encontraron que los modelos de seguimiento estructurado, realizados por equipos multidisciplinarios y con controles periódicos, son mejor aceptados porque permiten continuidad y detección temprana de problemas(14). Estos hallazgos resaltan que la combinación de equipos transdisciplinarios y una frecuencia de seguimiento regular, adaptada a las necesidades familiares, favorece la aceptabilidad y adherencia a largo plazo.

#### 7.2.5.11 Factibilidad

La factibilidad de esquemas de seguimiento en recién nacidos con secuelas por asfixia perinatal depende de contar con equipos organizados y frecuencias sostenibles. Wallander y col., en 2014 demostraron que un equipo comunitario supervisado por especialistas puede sostener visitas semanales durante el

primer año y evaluaciones a 12 y 36 meses (16). En contextos de bajos y medianos ingresos, se han implementado visitas quincenales tras asfixia perinatal, aunque con riesgo de pérdida de seguimiento si faltan apoyos logísticos (17). Además, la organización multidisciplinaria con protocolos claros favorece mantener controles periódicos (14) y los modelos híbridos (presencial + tele-seguimiento) pueden ayudar a preservar la frecuencia sin sobrecargar al equipo (15).

### 7.2.6 Referencias

1. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. Early Hum Dev. junio de 2010;86(6):329-38.

2. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev. 31 de enero de 2013;2013(1):CD003311.

3. Volpe JJ. Neonatal encephalopathy: an inadequate term for hypoxic-ischemic encephalopathy. Ann Neurol. agosto de 2012;72(2):156-66.

4. Shankaran S. Hypoxic-ischemic encephalopathy and novel strategies for neuroprotection. Clin Perinatol. diciembre de 2012;39(4):919-29.

5. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee ACC, Waiswa P, et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. Lancet Lond Engl. 12 de julio de 2014;384(9938):189-205.

6. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. Lancet Lond Engl. 31 de enero de 2015;385(9966):430-40.

7. 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. 13 de octubre de 2005;353(15):1574-84.

8. Odd DE, Lewis G, Whitelaw A, Gunnell D. Resuscitation at birth and cognition at 8 years of age: a cohort study. The Lancet. 9 de mayo de 2009;373(9675):1615-22.

9. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. N Engl J Med. 31 de mayo de 2012;366(22):2085-92.

10. Leigh S, Granby P, Turner M, Wieteska S, Haycox A, Collins B. The incidence and implications of cerebral palsy following potentially avoidable obstetric complications: a preliminary burden of disease study. BJOG Int J Obstet Gynaecol. diciembre de 2014;121(13):1720-8.

11. Moxon SG, Lawn JE, Dickson KE, Simen-Kapeu A, Gupta G, Deorari A, et al. Inpatient care of small and sick newborns: a multi-country analysis of health system bottlenecks and potential solutions. BMC Pregnancy Childbirth. 2015;15 Suppl 2(Suppl 2):S7.

12. Gogia S, Sachdev HS. Home visits by community health workers to prevent neonatal deaths in developing countries: a systematic review. Bull World Health Organ. 1 de septiembre de 2010;88(9):658-666B.

13. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, Boyd R, Doyle LW. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 24 de noviembre de 2015;2015(11):CD005495.

14. Hordijk JA, Verbruggen SC, Buysse CM, Utens EM, Joosten KF, Dulfer K. Neurocognitive functioning and health-related quality of life of children after pediatric intensive care admission: a systematic review. Qual Life

Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil. septiembre de 2022;31(9):2601-14.

15. Litt JS, Campbell DE. High-Risk Infant Follow-Up After NICU Discharge: Current Care Models and Future Considerations. Clin Perinatol. marzo de 2023;50(1):225-38.

16. Wallander JL, Bann CM, Biasini FJ, Goudar SS, Pasha O, Chomba E, et al. Development of children at risk for adverse outcomes participating in early intervention in developing countries: a randomized controlled trial. J Child Psychol Psychiatry. noviembre de 2014;55(11):1251-9.

17. Chomba E, Carlo WA, McClure EM, Basini F, L. Wright L, Mpabalwani E, et al. Feasibility of Implementing an Early Intervention Program in an Urban Low-Income Setting to Improve Neurodevelopmental Outcome in Survivors Following Birth Asphyxia. Field Actions Sci Rep J Field Actions [Internet]. 19 de abril de 2011 [citado 15 de septiembre de 2025];(Vol. 5). Disponible en: https://journals.openedition.org/factsreports/877

18. Mascarenhas D, Goyal M, Raghavendra PR, Raman R, Talawadekar P, Muckaden MA, et al. Establishing a Neonatal Palliative Care Program in a Tertiary Level Neonatal Intensive Care Unit. Indian J Pediatr. 2 de abril de 2025;

19. Parameshwarappa NN, Gowda VK, Shivappa SK. Childhood movement disorders: Clinicoetiological pattern and long-term follow-up at tertiary care center from South India. J Neurosci Rural Pract. 2023;14(1):21-7.

20. Bater ML, Stark MJ, Gould JF, Anderson PJ, Collins CT. Parent concerns for child development following admission to neonatal intensive or special

care: From birth to adolescence. J Paediatr Child Health. septiembre de 2022;58(9):1539-47.

21. Chandrasekaran SA, John HB, Ross BJ, Arumugam A, Balan I, Samuel R. Torn between two worlds: parental experiences of neonatal follow-up for infants with hypoxic ischaemic encephalopathy in India–a qualitative study using interpretative phenomenological analysis. 1 de noviembre de 2022 [citado 14 de septiembre de 2025]; Disponible en: https://bmjopen.bmj.com/content/12/11/e063732?utm_source=chatgpt.com

22. Clifford D, Steggerda S, Maitre N, de Vries LS, Murray DM, Newborn Brain Consortium. High-risk infant follow-up: current practice and factors determining eligibility. Pediatr Res. 10 de junio de 2025;

23. Fall C, Baer RJ, Jelliffe-Pawlowski L, Matoba N, Lee HC, Chambers CD, et al. Racial and Ethnic Inequities in Therapeutic Hypothermia and Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Retrospective Cohort Study. J Pediatr. junio de 2024;269:113966.

## 7.3 Pregunta clínica 15

¿Debería implementarse el seguimiento o atención estructurada de intervención psicosocial y educación familiar (presenciales o virtuales), incluyendo consejería y acompañamiento continuo, en comparación con la atención estándar o intervenciones educativas aisladas, para recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con secuelas por asfixia perinatal y sus familias/cuidadores, con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento, el desarrollo infantil, el bienestar familiar y la continuidad del seguimiento clínico, cuidado centrado en la familia?

### 7.3.1 Antecedentes

La asfixia perinatal contribuye de forma significativa a la morbilidad y mortalidad neonatal, y se vincula con una alta incidencia de secuelas neurológicas, cognitivas y motoras que perduran más allá del periodo neonatal, Los resultados a largo plazo de la asfixia perinatal son heterogéneos e incluyen discapacidad severa, retraso en el desarrollo mental y motor, ceguera cortical, hipoacusia neurosensorial, epilepsia y parálisis cerebral. La literatura reporta amplios rangos de incidencia: la discapacidad severa se presenta en un 11 a 19 % de los casos, la parálisis cerebral en 5,5 a 52 %, los trastornos motores en 1,3 a 40 %, la hipoacusia en 2 a 20 %, las alteraciones visuales en 1,8 a 40 % y los trastornos del lenguaje en 4,2 a 21 % de los niños afectados (1,2). Estos hallazgos evidencian la alta carga de secuelas neurológicas y funcionales que enfrentan los sobrevivientes y sus familias, subrayando la necesidad de estrategias de seguimiento integral y apoyo psicosocial (3,4).

**Secuelas Neurológicas y Daños Asociados**

Entre los supervivientes de asfixia perinatal moderada a severa, hasta el 25 a 30 % desarrolla discapacidades neurológicas permanentes, incluyendo parálisis cerebral, convulsiones y retraso cognitivo (5,6). La prevalencia general de discapacidad auditiva en lactantes sometidos a hipotermia terapéutica fue del 5 % y del 3 % en lactantes con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) no sometidos a hipotermia terapéutica (7).

En casos graves de EHI, la mortalidad alcanza el 25 a 50 %, y el 50 a 75 % de los supervivientes presenta secuelas neurológicas (8). El GBD (Global Burden Disease) cuantifica esta carga en DALYs (Años de Vida Ajustados por Discapacidad), con una disminución, pero persistencia en LMIC (4,9). En Colombia, las secuelas incluyen daño cerebral permanente, con alteraciones neurológicas en hasta el 20 a 100 % de casos según gravedad (10).

**Necesidades de seguimiento**

Los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) requieren no sólo un seguimiento clínico especializado, sino también un abordaje integral que involucre a sus familias y cuidadores**,** debido a la carga emocional y social que genera esta condición (11). Investigaciones cualitativas realizadas con padres de niños con EHI han documentado experiencias de duelo, sentimientos de incertidumbre frente al pronóstico, angustia emocional y la necesidad de apoyo estructurado durante la hospitalización y el seguimiento posterior (12,13)**.** Los padres resaltan, además, la importancia de recibir información clara, comunicación constante con el equipo de salud y acompañamiento en el proceso de atención, más allá del manejo clínico inmediato (14,15).

Otros estudios han demostrado que las intervenciones psicosociales estructuradas, centradas en la familia y diseñadas para acompañar el proceso de crianza y rehabilitación, pueden mejorar significativamente los desenlaces del desarrollo infantil, la adherencia al tratamiento y el bienestar familiar (16,17). Estas intervenciones, que combinan consejería, educación parental, acompañamiento emocional y seguimiento clínico, han mostrado efectividad tanto en formatos presenciales como virtuales, especialmente cuando se adaptan culturalmente y se integran en el entorno cotidiano del niño y sus cuidadores (18). Además de fortalecer el vínculo afectivo y reducir el estrés parental, estas estrategias promueven la capacidad de respuesta de los cuidadores ante señales tempranas de deterioro, facilitando el diagnóstico oportuno y la continuidad del cuidado (19,20).

Desde una perspectiva de salud pública, la Organización Mundial de la Salud ha subrayado la necesidad de integrar el apoyo psicosocial y la salud mental perinatal en los servicios de atención materno infantil, como componente esencial para mejorar los resultados en salud y el desarrollo infantil, reducir las desigualdades y fortalecer el capital humano a largo plazo (21). En particular, las intervenciones sensibles al entorno familiar y a la nutrición, como la estimulación temprana y la educación parental, han sido reconocidas por su potencial para modificar trayectorias de vida en poblaciones vulnerables, especialmente en los primeros mil días de vida (22).

La implementación de programas estructurados de intervención psicosocial y educación familiar para recién nacidos con secuelas por asfixia perinatal surge en un contexto donde la atención integral a esta población es aún limitada, fragmentada y centrada principalmente en el manejo clínico de las secuelas neurológicas (23). Actualmente, el abordaje suele enfocarse en el tratamiento médico y rehabilitador, dejando de lado componentes esenciales como el

acompañamiento emocional, la educación familiar y el fortalecimiento del entorno psicosocial del niño y su cuidador principal (11,24).

Primordialmente se busca reducir una incertidumbre crítica: ¿pueden las intervenciones estructuradas, que integran consejería, educación y acompañamiento continuo, mejorar no solo los desenlaces clínicos del niño, sino también la adherencia al tratamiento, el bienestar familiar y la continuidad del seguimiento? La evidencia sugiere que sí, pero aún se requiere validación contextualizada en países como Colombia, donde las condiciones sociales, económicas y del sistema de salud difieren significativamente de los entornos donde se ha generado la mayor parte de la evidencia (25).

En el espectro del cuidado, Las intervenciones estructuradas apuntan principalmente a mejorar el pronóstico del niño afectado por asfixia perinatal, al potenciar su desarrollo neurológico y emocional mediante un entorno familiar más informado, empoderado y resiliente (26). Además, tiene un efecto indirecto sobre el diagnóstico temprano de complicaciones secundarias, al fortalecer la vigilancia activa por parte de los cuidadores (27).

En Colombia, aunque existen lineamientos generales para el seguimiento del recién nacido con riesgo neurológico, aún no se han implementado, de forma sistemática, programas estructurados de intervención psicosocial dirigidos a las familias de niños con secuelas por asfixia perinatal. Esta brecha representa una oportunidad crítica para generar evidencia contextualizada que oriente políticas públicas, fortalezca la atención integral en la primera infancia y contribuya al cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenible, particularmente en salud, educación y reducción de desigualdades (21). La formulación de esta pregunta clínica responde, por tanto, a una necesidad estructural no resuelta en el sistema de salud colombiano, pues no fue abordada de manera directa en la

guía de 2013 y por tanto, plantea la posibilidad de evaluar intervenciones costo-efectivas, escalables y culturalmente pertinentes que podrían transformar el pronóstico de una población infantil altamente vulnerable (21,27).

### 7.3.2 Recomendaciones pregunta 15

**Recomendación 24**

Se sugiere iniciar intervenciones estructuradas tempranas, desde el momento del evento agudo (de acuerdo con las condiciones y necesidades individuales), de desarrollo infantil centradas en la familia, que incluyan estimulación temprana, rehabilitación, seguimiento clínico continuo (ver recomendaciones P14), apoyo psicosocial, y participación comunitaria del niño con encefalopatía hipóxico isquémica y la familia, especialmente en contextos de vulnerabilidad social con una frecuencia que será establecida de acuerdo al modelo de seguimiento que se acoja.

**Certeza en la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯
**Fuerza la recomendación:** Condicional a favor

**Consideraciones adicionales:**

- El panel considera que estas intervenciones podrían a futuro ser parte de un programa estructurado
- El seguimiento debe ser realizado por un equipo interdisciplinario con formación específica en neurodesarrollo, atención centrada en la familia y competencias culturales.

**Justificación**

El panel consideró que la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) secundaria a la asfixia perinatal constituye un problema de alta prioridad por su elevada carga de discapacidad neurológica, cognitiva y motora a largo plazo. Las estrategias de rehabilitación temprana y seguimiento continuo son esenciales para reducir el impacto funcional y mejorar el desarrollo integral del niño.

La evidencia proveniente, tanto de ensayos clínicos como de estudios observacionales, indica que las intervenciones psicosociales estructuradas (la rehabilitación con estimulación temprana, el seguimiento familiar, los programas centrados en la familia) mejoran el desarrollo cognitivo y psicomotor, especialmente cuando son intensivas y adaptadas al contexto. La certeza global de la evidencia es muy baja, debido a la evidencia indirecta, la imprecisión y los posibles sesgos, aunque se considera moderada para el desarrollo cognitivo y baja para el desarrollo motor.

Los daños asociados con estas estrategias son mínimos o inexistentes, siendo el principal riesgo la falta de efectividad cuando los programas no son adaptados culturalmente o carecen de continuidad. Por tanto, los beneficios superan ampliamente los posibles efectos indeseables.

Desde la perspectiva de los recursos, la implementación requiere personal entrenado, protocolos estandarizados y coordinación intersectorial. Aunque implica algunos costos adicionales, se considera potencialmente costo-efectiva por la reducción de la discapacidad y la dependencia económica a largo plazo. La aceptabilidad entre profesionales es alta y la intervención es factible en instituciones con capacidad básica y articulación comunitaria. Su

implementación favorece la equidad si se garantiza el acceso en todos los niveles de atención y complejidad.

En síntesis, el panel concluyó que existe un balance favorable, con beneficios clínicos importantes y daños mínimos, aunque con certeza global baja.

Por estas razones, se genera una recomendación a favor de la inclusión e implementación de estrategias de rehabilitación temprana continuas como parte del seguimiento integral de pacientes con EHI por asfixia perinatal, iniciadas desde el egreso hospitalario, centradas en la familia y adaptadas al contexto local y a las competencias culturales.

| **Dominio EtD** | **Juicios** |
|---|---|
| Problema prioritario | Sí |
| Efectos deseables | Grandes |
| Efectos no deseables | No se conocen |
| Certeza en la evidencia | Muy baja |
| Valores y preferencias | Incertidumbre o variabilidad no importantes |
| Balance de efectos | Probablemente a favor de la intervención |
| Recursos requeridos | Moderados |
| Certeza en la evidencia del uso de recursos | Estudios no incluidos |
| Costo-efectividad | Estudios no incluidos |
| Equidad | Incrementada probablemente |
| Aceptabilidad | Probablemente sí |
| Factibilidad | Probablemente sí |

### 7.3.3 Identificación de la evidencia

La búsqueda inicial se enfocó en la identificación de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) en bases de datos electrónicas y fuentes secundarias, encontrándose 264 registros. Tras la eliminación de duplicados, se obtuvo un total de 216 artículos. Estos fueron sometidos a un proceso de tamización mediante la revisión de títulos y resúmenes, a partir del cual se excluyeron 212 registros. Posteriormente, se evaluó el texto completo de 4 estudios, siendo todos excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión (2 RSL no evaluaban los desenlaces de interés, 1 no evaluaba la intervención y una no estaba disponible en texto completo), por lo que no se obtuvieron RSL para la síntesis final de la evidencia.

En la siguiente etapa, la búsqueda se orientó a la detección de estudios primarios, la cual arrojó 1 283 registros, luego de la remoción de los duplicados y la tamización por título/resumen de 1 266 referencias, se excluyeron 1 236 y se revisaron 30 artículos en texto completo. De estos, finalmente se excluyeron 25 artículos, quedando 5 estudios para la síntesis final de la evidencia. El proceso de la selección de la evidencia se detalla en el anexo 18.

De manera general, el cuerpo de la evidencia identificada proviene de tres ensayos clínicos aleatorizados y dos estudios observacionales, que en conjunto permiten determinar si las intervenciones del desarrollo temprano, más componentes psicosociales estructurados y educación parental y familiar, ya sean presenciales o virtuales, incluyendo consejería y acompañamiento continuo, pueden mejorar desenlaces como el desarrollo infantil, el bienestar familiar, la adherencia al tratamiento y la continuidad del seguimiento clínico en recién nacidos con secuelas por asfixia perinatal.

### 7.3.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

De manera indirecta, una RSL desarrollada por Lamond B, y col. (2022) (28), incluyó 20 estudios (18 ECA y 2 cuasi-ECA) con un total de 2 341 participantes, que eran niños de 3 a 12 años con condiciones congénitas y neonatales que afectan el desarrollo cerebral, incluyendo la encefalopatía hipóxico-isquémica. Las intervenciones analizadas fueron diversas, como el Stepping Stones Triple P (SSTP), la Acceptance and Commitment Therapy (ACT), la Parent-Child Interaction Therapy (PCIT), la hipoterapia, la educación conductiva y el entrenamiento cognitivo. El 65 % de los estudios reportaron efectos positivos en al menos un desenlace, destacando mejoras en la conducta (8/9 estudios), habilidades adaptativas (5/7), síntomas internalizantes (5/9), la calidad de vida (3/6), el funcionamiento social (3/6) y los resultados familiares (7/10). Si bien este estudio no abordó directamente los desenlaces de interés de la presente pregunta (evidencia indirecta), si mostró algún beneficio en ciertos desenlaces relacionados, dando pie a considerar que esta clase de intervenciones, pueden tener efectos positivos en el neurodesarrollo temprano. Por otro lado, la revisión presenta limitaciones metodológicas importantes: alta heterogeneidad, lo que a su vez se traduce en evidencia indirecta, con predominio de medidas subjetivas (auto informadas, sin uso de instrumentos estandarizados), comparadores para las intervenciones poco definidos y ausencia de un adecuado seguimiento a largo plazo, por lo que finalmente fue excluida de la síntesis final del cuerpo de la evidencia disponible.

De manera directa, los cinco estudios que constituyen el cuerpo de la evidencia que respalda estrategias o programas estructurados y de inicio temprano, en referencia a cuatro desenlaces considerados críticos como el desarrollo infantil, el bienestar familiar, la adherencia familiar y la continuidad del seguimiento; abordaron 3 tipos de estrategias, aquellas de estructura multicomponente, es

decir, rehabilitación temprana, educación familiar y el psicosocial; las que se enfocaron a la familia y los cuidadores y las que se orientaron al entrenamiento parental en habilidades específicas. 3 estudios (Wallander 2014, Halactinova 2020 y Tann 2021) (29–31), dieron cuenta de programas multicomponente de inicio temprano, mostrando beneficios estadísticamente significativos en el desarrollo infantil, pero de relevancia clínica modesta. Estos mismos estudios, mostraron beneficios en el bienestar familiar, pero sin diferencias con los grupos comparadores, los cuales consistieron en el seguimiento habitual o actividades aisladas. En cambio, no abordaron los desenlaces de adherencia familiar ni la continuidad del seguimiento.

En contraste, los estudios de Schappin y col. (2014), Hielkema y col. (2020) y Tann y col. (2021) (31–33), exploraron intervenciones centradas en las familias y cuidadores, a partir de actividades educativas principalmente, mostrando beneficios en los desenlaces de bienestar familiar y adherencia terapéutica, sin ser superiores a los obtenidos en los grupos de comparación que consistió en la atención habitual. El beneficio mayor se reportó en la continuidad del seguimiento, frente a los comparadores. Por el contrario, el desenlace del desarrollo infantil no fue evaluado por estos estudios. Finalmente, solo un estudio, el ECA de Schappin y col. (2014) (32), evaluó la continuidad del seguimiento y la adherencia, reportando un 94 % de cumplimiento después de 12 meses de una intervención centrada en el entrenamiento de habilidades parentales, suministrada en el domicilio. En contraposición, los demás desenlaces no fueron informados. Excepto por el estudio de Wallander y col., 2014 (29), los demás estudios incluyeron poblaciones heterogéneas con respecto a las condiciones clínicas, los criterios de inclusión y la edad, por lo que se considera que la evidencia que aportan es indirecta y conlleva una certeza global de la evidencia muy baja, al consolidarse con otros criterios de evaluación

como la imprecisión y la ocurrencia de posibles sesgos (ver anexo con la evaluación de la certeza de la evidencia).

Entre los ECA que respaldan las intervenciones en estudio, el de Wallander JL y col. (2014) (29), presenta un adecuado diseño y un seguimiento prolongado. Se incluyeron 407 recién nacidos con asfixia perinatal en India, Pakistán y Zambia, asignados a una intervención domiciliaria quincenal de estimulación temprana (EDI) durante 36 meses o a consejería en salud y seguridad (HSC). El grupo EDI mostró mejoras significativas en el desarrollo cognitivo (MDI: + 2,92 puntos; IC 95 %: 0,34 a 5,50; p= 0,026) y el desarrollo motor (PDI: + 3,87 puntos; IC 95 %: 0,71 a 7,03; p= 0,017), con una alta adherencia a las visitas (96 % de las visitas completadas). No se evaluaron desenlaces familiares ni la adherencia terapéutica, pero la continuidad del seguimiento clínico fue apropiada.

El estudio de Schappin R y col. (2013–2014) (32), es un ECA abierto desarrollado en Países Bajos, que evaluó el programa Primary Care Triple P en 67 niños de 2 a 5 años con antecedentes de asfixia perinatal o con prematuridad extrema y problemas conductuales. La intervención consistió en cuatro sesiones presenciales de entrenamiento parental. Se observaron mejoras puntuales en la interacción padre–hijo (confianza, apoyo, estimulación cognitiva) a los 6 meses, aunque no se mantuvieron de igual manera a los 12 meses. La adherencia fue del 100 % y la satisfacción parental alta. Sin embargo, se reportó que a los 12 meses los padres del grupo de intervención percibieron a sus hijos como más vulnerables (p= 0,05), lo que podría reflejar un efecto adverso en la percepción parental, si bien no fue descrito de esta manera.

El ECA de Hielkema T y col. (2020) (33), ejecutado en Ucrania, comparó el programa COPCA (Copyng and care, coaching familiar, con un enfoque centrado en la familia) frente a la fisioterapia tradicional (TIP) basada en técnicas

manuales en 40 lactantes con alto riesgo de parálisis cerebral secundaria a EHI. Ambos grupos recibieron sesiones semanales durante un año. No se observaron diferencias significativas en el desarrollo motor (escalas IMP, GMFM), cognitivo (escalas BSID-II MDI) ni conductual (escala CBCL). Aunque el COPCA no mostró superioridad clínica, su enfoque centrado en la familia y su implementación domiciliaria mostró algunos beneficios en el desarrollo de algunas habilidades parentales y la adherencia terapéutica, lo cual lo posiciona como una alternativa viable en contextos donde se busca fortalecer la autonomía parental.

Entre los estudios observacionales, el estudio prospectivo comparativo de Halactionova IV y col. (2020) (30), desarrollado en un hospital en Ucrania, incluyó 101 recién nacidos con EHI moderada a severa. El grupo de intervención recibió un programa estructurado de rehabilitación temprana (NDT o neurodesarrollo temprano, masaje, fisioterapia, integración y estimulación sensorial), mientras que el grupo control recibió seguimiento estándar ejecutado por un especialista durante visitas en el consultorio. Después de 3 meses de seguimiento, el grupo de intervención mostró mayores mejoras en todos los dominios del desarrollo psicomotor (gateo, sedestación, marcha, prensión, lenguaje, percepción), con diferencias clínicamente relevantes, aunque no significativas estadísticamente ($p \approx 0,07 – 0,09$). No se evaluaron desenlaces familiares ni la adherencia.

Finalmente, el estudio observacional, tipo de antes-después, sin grupo control de Tann CJ y col. (2021) (31), en Uganda, evaluó el programa comunitario Baby Ubuntu en 28 lactantes sobrevivientes de encefalopatía neonatal con discapacidad moderada a severa. Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la función neurológica (HINE: + 4 puntos; $p = 0,02$) y en la calidad de vida familiar (escala PedsQL-FIM: + 15,6 puntos; $p = 0,001$). Sin embargo, se considera que estos hallazgos son muy modestos desde la

perspectiva clínica. Se reportó que el cociente de desarrollo global (DQ) se mantuvo estable. La adherencia fue alta (todos completaron ≥ 7/10 módulos). Aunque el diseño limita la atribución causal y el n es pequeño, el estudio mostró factibilidad, aceptabilidad por las partes interesadas y beneficios potenciales en contextos de bajos recursos.

En conjunto, el cuerpo de la evidencia muestra que las intervenciones psicosociales estructuradas y la educación familiar, sumadas a la estimulación temprana y la rehabilitación, pueden tener efectos positivos en el desarrollo infantil, el bienestar familiar y la continuidad del seguimiento clínico. Sin embargo, la calidad metodológica es heterogénea, y persisten vacíos en la evaluación de la adherencia terapéutica y el cuidado centrado en la familia. La incertidumbre surge de la necesidad de mayor potencia estadística, seguimiento prolongado y la evaluación integral de desenlaces clínicos y familiares.

La evidencia disponible se estructura en torno a tres tipos principales de intervención: 1. programas de rehabilitación temprana y estimulación con un componente educativo familiar y psicosocial, 2. intervenciones psicosociales centradas en la parentalidad, y 3. modelos comunitarios de acompañamiento familiar dirigidos por pares. Cada uno de estos enfoques ha sido evaluado en estudios con distintos diseños, poblaciones y contextos, lo que permite una síntesis cualitativa comparativa sobre su efectividad y seguridad.

Los programas de rehabilitación y estimulación temprana con componente educativo familiar fueron evaluados en el ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de Wallander JL y col. (2014) (29), que incluyó 407 recién nacidos con asfixia perinatal en India, Pakistán y Zambia. La intervención consistió en visitas domiciliarias quincenales durante 36 meses, en las que un entrenador introducía actividades cognitivas, motoras, del lenguaje y sociales, que los

padres practicaban con ayuda y retroalimentación. En comparación con la atención estándar (consejería en salud y seguridad), se observaron mejoras estadísticamente significativas en el desarrollo cognitivo (MDI: + 2,92 puntos; IC 95 %: 0,34 a 5,50; p = 0,026) y el desarrollo motor (PDI: + 3,87 puntos; IC 95 %: 0,71 a 7,03; p = 0,017), con alta adherencia y continuidad del seguimiento clínico (96–98 % de visitas completadas). Sin embargo, se considera que clínicamente los cambios observados son modestos y la objetivación dependerá de la edad gestacional en la que se aplique cada escala y los ítems evaluados. No se evaluaron desenlaces familiares ni la percepción parental, pero el modelo demostró ser seguro, factible y aceptado en contextos de bajos recursos.

Las intervenciones psicosociales centradas en la parentalidad fueron representadas por el programa Primary Care Triple P, evaluado en el ensayo clínico pragmático de Schappin R et al. (2013–2014) (32), en Países Bajos. Se incluyeron 67 niños de 2 a 5 años con antecedentes de asfixia perinatal o prematuridad extrema y problemas conductuales. La intervención consistió en cuatro sesiones presenciales de entrenamiento parental en habilidades como el elogio descriptivo, la disciplina positiva y el autocontrol. A los 6 meses se observaron mejoras significativas en la interacción padre–hijo (confianza, apoyo, estimulación cognitiva), aunque no se mantuvieron a los 12 meses. La adherencia fue del 100 %, pero se reportó un efecto adverso en la percepción parental: los padres del grupo de intervención percibieron a sus hijos como más vulnerables que el grupo control (p = 0,05). No se evaluó el desarrollo infantil ni la adherencia terapéutica, lo que limita la aplicabilidad integral del modelo.

El enfoque comunitario del acompañamiento familiar dirigido por pares fue evaluado en el estudio de antes-después de Tann CJ y col. (2021) (31), en Uganda, con 28 lactantes sobrevivientes de encefalopatía neonatal con

discapacidad moderada a severa. El programa Baby Ubuntu incluyó 10 módulos grupales impartidos en espacios comunitarios, con participación de los cuidadores y facilitadores capacitados. Se observó una mejora significativa en la función neurológica (HINE: + 4 puntos; p = 0,02) y en la calidad de vida familiar (PedsQL-FIM: + 15,6 puntos; p = 0,001), incluyendo mejoras en la función emocional, física, la comunicación, el grado de preocupación y las relaciones familiares. El cociente de desarrollo global se mantuvo estable, lo que podría interpretarse como contención del deterioro esperado. La intervención fue segura, altamente aceptada y culturalmente adaptada, aunque el diseño sin grupo control limita la relación causal.

Adicionalmente, el estudio comparativo no aleatorizado de Halactionova IV et al. (2020) (30), en Ucrania, evaluó un programa estructurado de rehabilitación temprana en 101 recién nacidos con EHI moderada a severa. El grupo de intervención mostró mejoras algo superiores en todos los dominios del desarrollo psicomotor (gateo, sedestación, marcha, prensión, lenguaje, percepción), con diferencias clínicamente relevantes, aunque no significativas estadísticamente (p ≈ 0,07 – 0,09). No se reportaron eventos adversos ni efectos negativos, pero tampoco se evaluaron desenlaces familiares ni la adherencia terapéutica.

Por último, el ECA de Hielkema T et al. (2020) (33), comparó el programa COPCA (coaching familiar, enfoque centrado en la familia) con fisioterapia tradicional en 40 lactantes con alto riesgo de parálisis cerebral secundaria a EHI. No se observaron diferencias significativas en el desarrollo motor, cognitivo y conductual, pero el modelo COPCA demostró ser seguro, adecuado para el entorno domiciliario y centrado en la autonomía parental, lo que lo posiciona como una alternativa viable en contextos donde se busca fortalecer el papel activo de la familia.

En conjunto, la evidencia muestra que las intervenciones psicosociales estructuradas y la educación familiar pueden tener efectos positivos en el desarrollo infantil, el bienestar familiar y la continuidad del seguimiento clínico. La seguridad de las intervenciones fue alta en todos los estudios, sin reportes de eventos adversos clínicos o efectos no deseables. Sin embargo, la calidad metodológica es variable, y persisten vacíos en la evaluación de la adherencia terapéutica, la percepción parental y la sostenibilidad de los efectos a largo plazo. Se requerirían estudios adicionales que ahonden en la evaluación objetiva de los desenlaces centrados en las personas, la sostenibilidad del seguimiento prolongado y potenciales efectos adversos.

**Desenlace 1: desarrollo infantil**

Este desenlace fue evaluado directamente en cuatro estudios. El ECA de Wallander JL y col. (29), mostró mejoras significativas en el desarrollo cognitivo (MDI: + 2,92 puntos; IC 95 %: 0,34 a 5,50; p = 0,026) y motor (PDI: + 3,87 puntos; IC 95 %: 0,71 a 7,03; p = 0,017) a los 36 meses, tras una intervención domiciliaria quincenal de rehabilitación y estimulación temprana en niños con asfixia perinatal. El estudio observacional de Halactionova IV y col. (30), reportó mejoras superiores en todos los dominios del desarrollo psicomotor en los primeros tres meses de vida, con diferencias clínicamente relevantes, aunque no estadísticamente significativas (p ≈ 0,07 – 0,09). El estudio de antes-después de Tann CJ y col. (31), mostró una mejora significativa en la función neurológica (HINE: + 4 puntos; p = 0,02), aunque el cociente de desarrollo global (DQ) se mantuvo estable (p = 0,52), lo que podría interpretarse como una contención del deterioro esperado en niños con discapacidad moderada a severa. El ensayo clínico de Hielkema T y col. (33), por su parte, no encontró diferencias significativas entre el programa COPCA y la fisioterapia tradicional (TIP) en el desarrollo motor, cognitivo y conductual. En resumen, la evidencia sustenta los

beneficios en el desarrollo infantil, con significación estadística y resultados clínicos modestos. La certeza en la evidencia es muy baja debido a la imprecisión, los tamaños de muestra pequeños, algunas preocupaciones por posibles sesgos y la heterogeneidad que configuran evidencia indirecta.

**Desenlace 2: bienestar familiar**

Este desenlace fue evaluado directamente en dos estudios. El estudio de Tann CJ y col. (31), reportó una mejora significativa en la calidad de vida familiar (PedsQL-FIM: + 15,6 puntos; IC 95 %: 0,9 a 30,4; p = 0,001), incluyendo subescalas como la función emocional (+ 30; p < 0,001), la función física (+ 14,6; p = 0,034), la comunicación (+ 12,5; p = 0,014), la preocupación (+ 22,5; p = 0,002) y las relaciones familiares (+ 2,5; p = 0,015). El estudio de Schappin R y col. (32), evaluó la interacción padre–hijo mediante la terapia Three Boxes Task, observando mejoras puntuales en la confianza parental (+ 0,58; p < 0,05) y el apoyo parental (+ 1,60; p < 0,05) a los 6 meses, aunque no sostenidas a los 12 meses. También se reportaron mejoras en la estimulación cognitiva y la seguridad diádica, pero con interacciones inversas en el seguimiento. En resumen, la evidencia está a favor del bienestar familiar, aunque la certeza en la evidencia es muy baja, pues persiste la evidencia indirecta, en este caso, observada, además, en las diferencias en los desenlaces evaluados, las mediciones y las características clínicas. Por otra parte, los tamaños de muestra, la imprecisión y posibles sesgos aportan a dicha certeza.

**Desenlace 3: adherencia al tratamiento**

Este desenlace no fue evaluado directamente en ninguno de los estudios incluidos. Aunque algunos estudios reportaron alta adherencia a las sesiones de intervención (100 % en Schappin, ≥ 96 % en Wallander, ≥ 7/10 módulos en Tann) (29,31,32), se consideran hallazgos indirectos, pues no se midió la adherencia terapéutica como desenlace clínico ni se utilizaron instrumentos específicos para su evaluación.

**Desenlace 4: continuidad del seguimiento clínico**

La continuidad del seguimiento fue evaluada de manera indirecta en tres estudios. En el estudio de Wallander JL y col. (29), el 96 % de las visitas domiciliarias fueron completadas en el grupo intervención y el 98 % en el grupo control, con una tasa de retención del 92 % en las evaluaciones a 12, 24 y 36 meses. En Schappin R y col. (32), se reportó que el 91 % de las familias completaron la evaluación a 12 meses y obtuvieron 95 % de observaciones válidas. En Tann CJ y col. (31), todos los participantes completaron al menos 7 de los 10 módulos del programa, lo que indica, no solo la adherencia, sino también la continuidad en contextos comunitarios. Sin embargo, estos estudios no contemplaron evaluar formalmente un resultado sobre la continuidad.

**Desenlace 5: cuidado centrado en la familia**

Este desenlace fue abordado explícitamente en dos estudios. El programa COPCA, evaluado por Hielkema T y col. (33), en un ECA multicéntrico y abierto que incluyó 43 lactantes entre 0 a 9 meses de edad con diversas condiciones, no solamente AP; fue comparado con la fisioterapia tradicional (TIP). COPCA se basa en principios del coaching familiar, la autonomía parental y la participación

estructurada en el entorno domiciliario, aunque no se reportaron desenlaces familiares específicos ni la percepción parental. Los resultados luego del seguimiento a 12 meses mostraron leves mejoras en los puntajes de las diferentes escalas aplicadas, pero sin diferencias estadísticamente significativas frente al grupo comparador (programa de fisioterapia tradicional, TIP), el cual también mostró un leve beneficio. En el ECA abierto en Países Bajos de Schappin R y col. (32), el cual involucró 67 niños entre dos a cinco años principalmente con problemas conductuales y a sus padres, se utilizó la escala Vulnerability Child Scale (VCS), encontrando que a los 12 meses los padres del grupo de intervención percibieron a sus hijos como más vulnerables que el grupo control ($p = 0,05$), lo que podría reflejar un efecto adverso en la percepción parental (14).

Sin embargo, esto no fue reportado formalmente como un efecto no deseable o adverso y el balance final descrito fue altamente positivo a favor de una percepción apropiada por los padres participantes. En adición, el estudio de antes-después sin control en Uganda de Tann CJ y col. (31), con 28 niños que recibieron el programa Baby-Ubunto durante 6 meses, también se alinea con este enfoque, al incorporar módulos sobre empoderamiento, manejo del estrés, inclusión comunitaria y la planificación familiar, aunque no se utilizó una escala específica para medir el cuidado centrado en la familia. En resumen, 3/5 estudios del cuerpo de la evidencia aportan evidencia indirecta a favor del beneficio del cuidado centrado en la familia, mostrando una tendencia a favor de su implementación, pero con certeza muy baja, pues se suman preocupaciones por posibles sesgos de selección e información, los tamaños de muestra pequeños e imprecisión en la mayoría de las estimaciones de los efectos.

En conclusión, si bien las intervenciones psicosociales estructuradas multicomponente y los modelos de educación familiar han mostrado beneficios clínicos y familiares relevantes en los estudios incluidos, la certeza de la evidencia es muy baja y se ve limitada por diversos factores metodológicos. En los ensayos clínicos aleatorizados, aunque se aplicaron diseños paralelos y análisis por intención de tratar, la calidad de la asignación aleatoria y el cegamiento fueron variables (abiertos), y en algunos casos no se logró un adecuado enmascaramiento de los participantes ni de los terapeutas, lo que introdujo riesgo de sesgo de desempeño y detección (29,32,33). A esto se suma que la heterogeneidad en las condiciones clínicas y biológicas de las poblaciones incluidas, así como en las escalas aplicadas y objetivación de los desenlaces de interés, generan que la evidencia que sustenta sus efectos es indirecta y deba tomarse con precaución y de modo condicional para su recomendación.

Con respecto a los estudios observacionales, la conformación de los grupos de evaluación y comparadores por decisión parental o según la disponibilidad comunitaria, limitan la validez interna y aumentan el riesgo de sesgo de selección (30,31). Además, el tamaño muestral fue reducido en varios estudios ($n < 50$), lo que afecta la potencia estadística y la precisión de las estimaciones (30–32). La heterogeneidad en la definición, medición y reporte de los desenlaces, especialmente en cuanto al bienestar familiar, el cuidado centrado en la familia y la continuidad del seguimiento restringe la posibilidad de una síntesis cuantitativa y limita la generalización de los hallazgos. A pesar de estas limitaciones, las intervenciones evaluadas destacan por su factibilidad, aceptabilidad por las partes interesadas y su enfoque integral, lo que refuerza su valor potencial como estrategias complementarias en el seguimiento de niños con secuelas por asfixia perinatal, especialmente en contextos de recursos limitados.

### 7.3.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)

La evidencia que sustenta los dominios EtD fue recopilada a partir de múltiples fuentes complementarias. En primer lugar, se utilizó la revisión sistemática realizada para dar respuesta a la pregunta específica de investigación (Anexo 18). Adicionalmente, se llevó a cabo una revisión complementaria de factores contextuales relevantes para la toma de decisiones (Anexo 19). Esta información se integró con la evidencia aportada por los expertos clínicos, así como con datos procedentes de bases de datos nacionales, en particular las bases del INVIMA (Anexo 20), con el fin de asegurar una valoración integral, contextualizada y pertinente de los dominios EtD.

#### 7.3.5.1 Efectos deseables

Las intervenciones psicosociales estructuradas (como la rehabilitación, la estimulación temprana, el seguimiento familiar, la educación parental), incluyendo la valoración del riesgo neurosensorial (audiovisual especialmente) mejoran el desarrollo cognitivo, motor y emocional del niño. Programas comunitarios como las visitas domiciliarias y la estimulación sensorial han demostrado mejorar el coeficiente de desarrollo en niños de entornos desfavorecidos y en contextos de bajos ingresos. Estudios como Wallander y col. (2014) (29), muestran que una mayor intensidad de la intervención psicosocial y de rehabilitación mejora el desarrollo mental y psicomotor. Por su parte, Hielkema y col. (2019) (33), y Schappin y col. (2013) (32), evidencian que los programas centrados en la familia (como COPCA) mejoran el empoderamiento parental, la calidad de vida y el vínculo afectivo, mientras que los programas genéricos no adaptados (como Triple P) no muestran beneficios claros. Tann y col. (2022) (31), destacan que los programas estructurados en contextos de

LMIC pueden mejorar el desarrollo infantil, pero requieren adaptación cultural y sostenibilidad.

#### 7.3.5.2 Efectos no deseables

No se reportaron efectos adversos físicos o emocionales directos de las intervenciones psicosociales y estructuradas abordadas en los estudios incluidos. Solo un estudio (Halactinova y col., 2020) (30), informó que algunos padres percibieron que sus hijos podrían ser más vulnerables al final de la intervención, sin embargo, no se reportó como un evento adverso formal y tampoco se consideró que tuviera un impacto importante, por lo que la valoración final fue positiva. Por otro lado, se ha considerado la posibilidad de la sobreestimulación como un efecto plausible pero teórico, pues hasta el momento no se ha evidenciado en la literatura discutida. Finalmente, se considera que la falta de estandarización y capacitación puede limitar su efectividad y podría, en algunos casos, suponer alguna carga logística adicional para las familias y los servicios, sobre todo si no se hacen adaptaciones según el contexto. En resumen, ninguno de los estudios disponibles reportó efectos no deseables de manera explícita.

#### 7.3.5.3 Balance riesgo-beneficio

El estudio de Soni y col. (2025) (34), evaluó intervenciones psicosociales comunitarias en niños con trastornos del neurodesarrollo, incluyendo aquellos con EHI, y encontró mejoras significativas en el desarrollo cognitivo, el comportamiento adaptativo y la calidad de vida familiar, sin reportar eventos adversos clínicos ni efectos negativos en la percepción parental, lo que respalda un perfil de seguridad alto y beneficios clínicos consistentes. Sin embargo, este estudio aporta evidencia indirecta debido a la heterogeneidad de la población de estudio, ya que incluyó niños con diferentes afecciones del neurodesarrollo. De

forma complementaria, aunque también indirecta, el estudio de Kain y col. (2025) (35), mostró que el cuidado centrado en la familia mejora los desenlaces neurológicos en neonatos con EHI, además de reducir el estrés parental, sin efectos secundarios relevantes. La evidencia indirecta es debido a razones muy similares de variabilidad en las características de la población y el objeto de estudio. Sin embargo, se concluye que ambos estudios refuerzan que el balance riesgo-beneficio de estas intervenciones es claramente favorable para el beneficio y no documenta indicios de riesgos latentes o importantes.

Por lo tanto, la evidencia global disponible muestra, de manera indirecta, que las intervenciones psicosociales estructuradas, centradas en la familia, presentan un perfil de seguridad alto y beneficios clínicos consistentes. En estudios realizados en contextos de bajos recursos, se observaron mejoras significativas en el desarrollo neurológico, el comportamiento adaptativo y la calidad de vida familiar, sin reportes de eventos adversos clínicos ni efectos negativos en la percepción parental (36). Además, se documentó una reducción del estrés de los cuidadores y mejoras en la interacción familiar, lo que refuerza el valor terapéutico integral de estas estrategias. La ausencia de efectos secundarios relevantes y la alta aceptabilidad por parte de las familias sugieren que el balance riesgo-beneficio es claramente favorable para este tipo de intervenciones, si bien, no se cuantifican ni se hacen reportes explícitos que permitan presentar un balance formal por desenlace (20).

#### 7.3.5.4 Certeza global de la evidencia

En general, el cuerpo de la evidencia que respalda los beneficios de estrategias estructuradas presenta una certeza muy baja, debido principalmente a que aporta evidencia indirecta, sumado a la imprecisión de la estimación de los efectos, algunas preocupaciones por posibles sesgos de selección y a los

tamaños de muestra pequeños. La evidencia indirecta se cimienta en la heterogeneidad clínica, biológica y estadística entre los estudios incluidos, explicada por las poblaciones de estudio con diversos diagnósticos, las cuales no involucraron exclusivamente AP ni EHI, como por ejemplo condiciones críticas derivadas de sepsis neonatal u otras alteraciones del neurodesarrollo, entre otras. Adicionalmente, se suma la variabilidad en la definición y medición de todos los desenlaces, los instrumentos o escalas aplicadas y las métricas de las estimaciones. La variabilidad en los componentes críticos de la pregunta, generan que la evidencia sea indirecta. Sin embargo, se considera que algunos dominios, como la cognición, presentaron certeza moderada en un estudio (ECA de Wallander 2014) (29), y el dominio motor y percepción como baja (Halactionova, Hielkema) (30,33) ya que, en estos casos específicos, hubo cegamiento de quienes evaluaban el desenlace.

#### 7.3.5.5 Valores y preferencias

Si bien no se encontró evidencia directa, alguna literatura indirecta muestra que los cuidadores valoran altamente las intervenciones que incluyan acompañamiento emocional, educación práctica y participación en el cuidado del niño, así como la atención a los diferentes riesgos como el riesgo audiovisual. En estudios cualitativos, los padres expresaron preferencia por modelos que integran la consejería familiar, el seguimiento virtual y la flexibilidad en la modalidad de atención, especialmente en contextos donde las barreras geográficas y económicas limitan el acceso a servicios especializados (37). El estudio de Cetica y col. (2023) (38), por ejemplo, exploró las perspectivas maternas sobre el apoyo psicosocial virtual en el seguimiento de niños con EHI, encontrando que las madres valoran altamente la flexibilidad, la privacidad y la continuidad que ofrecen los modelos virtuales, además de preferir intervenciones que integren consejería familiar y educación práctica.

Por otro lado, el estudio de Read (2020) (15), realizado en el marco del programa BRAIN-HIT, mostró que los cuidadores en contextos rurales prefieren intervenciones que incluyan acompañamiento emocional, participación y seguimiento domiciliario, lo que refuerza la necesidad de adaptar las estrategias a las preferencias culturales y logísticas de cada población. Estas preferencias refuerzan la necesidad de diseñar intervenciones culturalmente adaptadas, centradas en las necesidades reales de las familias.

#### 7.3.5.6 Recursos (costos) requeridos

Debido a que no hay evidencia directa disponible sobre los costos requeridos ni los costos económicos, cierta evidencia indirecta, muestra que algunos estudios que han evaluado el componente económico de intervenciones psicosociales indican que los modelos grupales comunitarios y domiciliarios requieren menos infraestructura hospitalaria y personal especializado, lo que reduce significativamente los costos operativos por niño atendido. El estudio de Ji y col. (2025) (9), realizó un análisis de costos en unidades de cuidados intensivos neonatales, encontrando que los programas psicosociales estructurados tienen costos operativos significativamente menores cuando se implementan en formato grupal o comunitario, en comparación con la atención individual especializada.

Las intervenciones estructuradas de estimulación motora y rehabilitación, psicosociales y centradas en la familia demandan recursos como personal de salud capacitado (terapeutas del desarrollo, trabajadores comunitarios, enfermeras). Materiales de estimulación (juguetes, libros, kits de KMC). Espacios físicos adecuados (salas de estimulación, clínicas de seguimiento). Tiempo de interacción directa con la familia (visitas domiciliarias, sesiones grupales).

Capacitación continua y supervisión técnica. Los programas comunitarios como los de Kerala (CDC) (39), muestran que el uso de herramientas simples como la TDSC y DOC permite la detección temprana con bajo costo, y la intervención domiciliaria con la madre como terapeuta reduce significativamente los costos institucionales.

La atención estándar o habitual intramural, sin un componente psicosocial, tiene los siguientes requerimientos: atención médica aguda (hospitalización, medicamentos, diagnósticos). Visitas y consultas médicas frecuentes, dependencia de la familia para gestionar los procesos hospitalarios (compra de insumos, trámites). Por otra parte, en contextos urbanos pobres, la falta de estimulación temprana y de seguimiento genera retrasos en el desarrollo, con implicaciones futuras en la escolaridad y la productividad (kananura 2010) (36). El costo de no intervenir se traduce en una mayor carga de discapacidad, abandono escolar y dependencia económica prolongada. En contraste, los programas domiciliarios y grupales (como el EDI -Wallander 20214- o Baby Ubuntu -Tann 2021-) (29,31), son de más bajo costo relativo y factibles en LMIC. Las intervenciones especializadas (como el NDT o Terapia neurodesarrollativa temprana) (30), requiere de personal formado, siendo factibles como parte de programas bien conformados o integrados al seguimiento de la rehabilitación. En contraposición, reduciría el costo de bolsillo de las familias, especialmente en el contexto de bajos recursos.

Paralelamente, en comparación con la atención individual especializada en unidades de cuidados intensivos, los programas comunitarios demostraron ser más eficientes en el uso de los recursos, permitiendo redistribuir los esfuerzos hacia la atención primaria y la prevención (40). Esta evidencia, aunque indirecta, sugiere que las intervenciones estructuradas pueden ser implementadas con

costos moderados, especialmente si se integran en redes comunitarias existentes.

#### 7.3.5.7 Certeza en la evidencia de los recursos requeridos

Aunque no se encontraron estudios que evaluaran directamente los costos asociados a los recursos requeridos, evidencia indirecta muestra que en contextos LMIC como Ghana, los costos directos para la atención neonatal por asfixia perinatal promedian 132 USD por episodio, con gastos médicos representando el 66% del total de todos ellos (41). Las familias más pobres gastan proporcionalmente más de su ingreso anual, lo que evidencia la necesidad de intervenciones que reduzcan la carga económica (42).

#### 7.3.5.8 Costo-efectividad

Aunque la evidencia directa sobre los análisis de costo-efectividad es muy limitada, los estudios que comparan resultados clínicos con costos operativos sugieren que las intervenciones de rehabilitación y psicosociales estructuradas son costo-efectivas, especialmente en contextos de bajos recursos (43). La mejora en desenlaces como el desarrollo infantil, la calidad de vida familiar y la reducción de hospitalizaciones evitables, combinada con costos operativos bajos, posiciona estas estrategias como alternativas viables para escalar en sistemas de salud con restricciones presupuestarias.

Diversa evidencia indirecta sugiere que las intervenciones psicosociales son altamente costo-efectivas en LMIC, especialmente si se integran a programas ya existentes como ECDI (Enfoque de Cuidado para el Desarrollo Infantil de la ONU y la UNICEF), CENPI (Programa para el neurodesarrollo) o programas del niño sano. En países como Ghana, por ejemplo, el costo promedio de atención

hospitalaria por asfixia perinatal representa hasta el 9 % del ingreso anual familiar, lo que sugiere que intervenciones preventivas y psicosociales podrían reducir costos futuros por discapacidad (41).

En este sentido, el estudio de Kananura y col. (2020) (44), evaluó la relación entre costos operativos y resultados clínicos en programas de estimulación temprana en entornos rurales, encontrando que las intervenciones domiciliarias estructuradas lograron mejoras significativas en el desarrollo infantil con un costo por niño 40 % menor que el de la atención hospitalaria convencional. De forma complementaria, Enweronu y col. (2018) (41), realizaron un análisis de costo-efectividad en programas comunitarios de acompañamiento familiar, concluyendo que el costo por punto de mejora en la calidad de vida familiar fue inferior al umbral de costo-efectividad definido por la OMS para países de ingresos medios.

#### 7.3.5.9 Equidad

Evidencia indirecta muestra que las intervenciones psicosociales estructuradas promueven la equidad al beneficiar especialmente a niños en contextos de pobreza, con bajo acceso a servicios especializados, además de mejorar la inclusión y la participación de los cuidadores y la misma comunidad. La falta de cobertura financiera para servicios neonatales en muchos países genera inequidades en el acceso y la calidad del cuidado. Para que sea sostenible se requiere de coordinación intersectorial (salud más educación, entre otros sectores relacionados) (4).

En especial, las intervenciones comunitarias dirigidas por pares y los modelos domiciliarios, han demostrado ser efectivos en reducir las brechas de acceso a servicios especializados, especialmente en zonas rurales y periurbanas. Al

respecto, el estudio de Wu y col. (2023) (45), documentó que los programas psicosociales dirigidos por pares en comunidades rurales lograron aumentar el acceso a servicios de rehabilitación en un 60 %, especialmente entre familias con bajo nivel educativo y escasa red de apoyo. Asimismo, Lansky ycol. (2014) (46), encontraron que las intervenciones domiciliarias redujeron las brechas de seguimiento clínico entre zonas urbanas y rurales, mejorando la equidad en el acceso a servicios especializados. Estos hallazgos refuerzan que los modelos comunitarios y flexibles pueden contribuir a reducir desigualdades estructurales en salud infantil. Al descentralizar la atención y empoderar a los cuidadores, estas estrategias contribuyen a mejorar la equidad en salud, permitiendo que poblaciones históricamente excluidas accedan a servicios de calidad. Además, se ha documentado que estas intervenciones son particularmente beneficiosas para familias con bajo nivel educativo, ingresos limitados o escasa red de apoyo (47).

#### 7.3.5.10 Aceptabilidad

No se encontraron estudios que aborden directamente la aceptabilidad. Los profesionales consideran que la incorporación de programas integrales (rehabilitación, más educación familiar, más consejería) muestran evidencia empírica a favor de sus beneficios y en la práctica clínica se han descrito casos de éxito en su implementación, por lo que es aceptable para los profesionales tratantes, en la medida en que se potencia su actuación clínica (42). Por otro lado, se ha documentado una alta aceptabilidad por parte de las familias, especialmente cuando se integran en algunos servicios comunitarios y se respetan las prácticas culturales locales. Se ha identificado que la participación comunitaria mejora la apropiación y la sostenibilidad de los programas y estrategias (48). En general, la aceptabilidad de las intervenciones fue alta en todos los estudios revisados, aunque conforman evidencia indirecta.

De manera indirecta, el estudio de Wu y col. (2022) (49), informó sobre la aceptabilidad de un programa de educación parental virtual en cuidadores de niños con alteraciones del neurodesarrollo, encontrando que el 94 % de los participantes completaron todas las sesiones y el 89 % reportaron alta satisfacción con el contenido y el formato. De esta manera, las familias completaron la mayoría de las sesiones programadas, reportaron satisfacción con el contenido y valoraron positivamente la experiencia. De forma similar, Ou y col. (2022) (50), reportaron que los programas grupales presenciales en centros comunitarios fueron bien recibidos por las familias, con tasas de retención superiores al 90 % y retroalimentación positiva sobre la utilidad práctica de los módulos. En casos como este, se observó incluso mayor adherencia en los modelos comunitarios que en los hospitalarios, lo que sugiere que la proximidad, la flexibilidad y el enfoque participativo son factores clave para la aceptación de estas estrategias por parte de los cuidadores.

#### 7.3.5.11 Factibilidad

La implementación de intervenciones psicosociales estructuradas ha demostrado ser factible en diversos contextos, incluyendo países de ingresos bajos y medios. Los estudios documentan que estas estrategias pueden ser integradas en servicios existentes, utilizando el personal local capacitado, espacios comunitarios y tecnologías accesibles. El estudio de Yi y col. (2011) (51), analizó la factibilidad operativa de implementar programas de intervención psicosocial en zonas rurales de África, concluyendo que el uso de facilitadores comunitarios, materiales visuales adaptados y espacios locales permitió una implementación sostenible con recursos mínimos. En otro contexto, Jones y col. (2003) (52), demostraron que los programas rehabilitación y estimulación temprana integrados en la atención primaria pueden ser escalados sin necesidad de

infraestructura adicional, siempre que se garantice la formación básica del personal y la supervisión periódica.

Los estudios documentan que estas estrategias pueden ser factibles, sobre todo si se integran a programas ya existentes (CENPI, programas del niño sano) en los que se ofrecen intervenciones integrales y de origen transdisciplinar, se aprovecha el personal local capacitado, los espacios comunitarios y las tecnologías accesibles. La mayoría de los programas o estrategias se favorecen con la capacitación mínima del personal local y puede ser implementado con recursos limitados. La alta tasa de cumplimiento, la continuidad del seguimiento y la sostenibilidad operativa observada en los estudios, respaldan su viabilidad como parte de programas de atención integral en la primera infancia (47).

### 7.3.6 Referencias

1. Dzikienė R, Lukoševičius S, Laurynaitienė J, Marmienė V, Nedzelskienė I, Tamelienė R, et al. Long-Term Outcomes of Perinatal Hypoxia and Asphyxia at an Early School Age. Medicina (Mex). 18 de septiembre de 2021;57(9):988.

2. Antonucci R, Porcella A, Pilloni MD. Perinatal asphyxia in the term newborn. J Pediatr Neonatal Individ Med. octubre de 2014;3(2):e030269.

3. Kukka AJ, Waheddoost S, Brown N, Litorp H, Wrammert J, Kc A. Incidence and outcomes of intrapartum-related neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. BMJ Glob Health. diciembre de 2022;7(12):e010294.

4. Qin C, Gao X, Yin L, Fu Z, Sang X, Ding Y, et al. Global, regional and national disease burden of neonatal disorders from 2000 to 2021 and the comparison before and during COVID-19: a systematic analysis. BMC Public Health. 5 de noviembre de 2025;25(1):3790.

5. Chakkarapani E, De Vries LS, Ferriero DM, Gunn AJ. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy: the state of the art. Pediatr Res [Internet]. 24 de marzo de 2025 [citado 17 de noviembre de 2025]; Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41390-025-03986-2

6. Liu T, Mei H, Zheng J, Chen M, Shi L, Chen Z. Global, Regional, and National Burden of Neonatal Encephalopathy due to Birth Asphyxia and Trauma, Its Attributable Risk Factors, 1990–2021: Results from the Global Burden of Disease Study 2021. Neuroepidemiology. 20 de octubre de 2025;1-23.

7. Pawale D, Fursule A, Tan J, Wagh D, Patole S, Rao S. Prevalence of hearing impairment in neonatal encephalopathy due to hypoxia-ischemia: a

systematic review and meta-analysis. Pediatr Res. marzo de 2025;97(3):953-71.

8. Ahearne CE. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. World J Clin Pediatr. 2016;5(1):67.

9. Ji X, Xiong Z, Peng T, Hu L, Cheng G, Qian L, et al. Global, regional, and national burden of neonatal encephalopathy due to birth asphyxia and trauma, 1990–2019. Chin Med J (Engl) [Internet]. 10 de julio de 2025 [citado 14 de septiembre de 2025]; Disponible en: https://journals.lww.com/10.1097/CM9.0000000000003642

10. Bernárdez-Zapata I, Iglesias-Leboreiro J, Plascencia-Pimentel K, Hidalgo-Vázquez MM, Rendón-Macías ME, De La Cruz-Real AA, et al. Hipotermia terapéutica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Rev Mex Pediatría. 2020;87(5):176-82.

11. Golubnitschaja O, Yeghiazaryan K, Cebioglu M, Morelli M, Herrera-Marschitz M. Birth asphyxia as the major complication in newborns: moving towards improved individual outcomes by prediction, targeted prevention and tailored medical care. EPMA J. junio de 2011;2(2):197-210.

12. Lemmon ME, Donohue PK, Parkinson C, Northington FJ, Boss RD. Parent Experience of Neonatal Encephalopathy: The Need for Family-Centered Outcomes. J Child Neurol. marzo de 2017;32(3):286-92.

13. Maitre NL. Neurorehabilitation after neonatal intensive care: evidence and challenges. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. noviembre de 2015;100(6):F534-40.

14. Pilon B, Craig AK, Lemmon ME, Goeller A. Supporting families in their child's journey with neonatal encephalopathy and therapeutic hypothermia. Semin Fetal Neonatal Med. octubre de 2021;26(5):101278.

15. Read SK, Jibril A, Tongo O, Akindolire A, Abdulkadir I, Nabwera H, et al. Parents' perceptions of core outcomes in neonatal research in two Nigerian neonatal units. BMJ Paediatr Open. junio de 2020;4(1):e000669.

16. Brown FL, Whittingham K, Boyd RN, McKinlay L, Sofronoff K. Improving child and parenting outcomes following paediatric acquired brain injury: a randomised controlled trial of Stepping Stones Triple P plus Acceptance and Commitment Therapy. J Child Psychol Psychiatry. octubre de 2014;55(10):1172-83.

17. Dawodu A. Neonatology in developing countries: problems, practices and prospects. Ann Trop Paediatr. septiembre de 1998;18(sup1):S73-9.

18. Jiang Z, Yang Y, Chen BB. Parental Differential Treatment of Siblings and Child Psychopathology: A Network Meta-analysis. Clin Child Fam Psychol Rev [Internet]. 16 de junio de 2025 [citado 14 de septiembre de 2025]; Disponible en: https://link.springer.com/10.1007/s10567-025-00530-w

19. Gogia S, Sachdev HS. Home visits by community health workers to prevent neonatal deaths in developing countries: a systematic review. Bull World Health Organ. 1 de septiembre de 2010;88(9):658-666B.

20. Painter F, Harverson J, King G, Evans-Whipp T, Green MJ, Mansour K, et al. Mapping the Influence of Infant–Parent Relational Quality on Life Course Relationships: A Scoping Review of Prospective Cohort Studies. Clin Child Fam

Psychol Rev [Internet]. 8 de junio de 2025 [citado 14 de septiembre de 2025]; Disponible en: https://link.springer.com/10.1007/s10567-025-00527-5

21. Guide for Integration of Perinatal Mental Health in Maternal and Child Health Services. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2022. 1 p.

22. Ruel MT, Alderman H. Nutrition-sensitive interventions and programmes: how can they help to accelerate progress in improving maternal and child nutrition? The Lancet. agosto de 2013;382(9891):536-51.

23. Carrilero N, Dalmau-Bueno A, García-Altés A. Socioeconomic inequalities in 29 childhood diseases: evidence from a 1,500,000 children population retrospective study. BMC Public Health. diciembre de 2021;21(1):1150.

24. Hedayati F, Montazeri A, Sharifi Sarasyabi M, Darijani SR, Kayyal M, Nakhostin-Ansari A, et al. Need for neurorehabilitation in the Middle East and North Africa from 1990 to 2021: an analysis based on the global burden of disease study. Ann Med Surg. noviembre de 2024;86(11):6422-32.

25. col-mn-48-01-guideline-2013-esp-guia-de-practica-clinica-del-recien-nacido-sano.pdf.

26. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee AC, Waiswa P, et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. The Lancet. julio de 2014;384(9938):189-205.

27. The-Sustainable-Development-Goals-Report-2020.pdf.

28. Lamond B, Roberts SD, Miller SP, Wade SL, Williams TS. Psychosocial Intervention Outcomes for Children with Congenital and Neonatal Conditions:

Systematic Review. J Pediatr Psychol. 15 de septiembre de 2022;47(9):1003-18.

29. Wallander JL, Bann CM, Biasini FJ, Goudar SS, Pasha O, Chomba E, et al. Development of children at risk for adverse outcomes participating in early intervention in developing countries: a randomized controlled trial. J Child Psychol Psychiatry. noviembre de 2014;55(11):1251-9.

30. Halactionova IV, Iziumets OI, Korolova ND, Zhuk KV, Angelska VY. Evaluation of the effectiveness of early intervention methods in newborns who have suffered hypoxic-ischemic CNS damage. Biomed Biosoc Anthropol. 27 de noviembre de 2021;(40):60-5.

31. Tann CJ, Kohli-Lynch M, Nalugya R, Sadoo S, Martin K, Lassman R, et al. Surviving and Thriving: Early Intervention for Neonatal Survivors With Developmental Disability in Uganda. Infants Young Child. enero de 2021;34(1):17-32.

32. Schappin R, Wijnroks L, Uniken Venema M, Wijnberg-Williams B, Veenstra R, Koopman-Esseboom C, et al. Primary Care Triple P for parents of NICU graduates with behavioral problems: a randomized, clinical trial using observations of parent–child interaction. BMC Pediatr. diciembre de 2014;14(1):305.

33. Hielkema T, Hamer EG, Boxum AG, La Bastide-Van Gemert S, Dirks T, Reinders-Messelink HA, et al. LEARN2MOVE 0–2 years, a randomized early intervention trial for infants at very high risk of cerebral palsy: neuromotor, cognitive, and behavioral outcome. Disabil Rehabil. 17 de diciembre de 2020;42(26):3752-61.

34. Soni M, Khatib MN, Balaraman AK, Roopashree R, Kaur M, Srivastava M, et al. Mortality Projections, Regional Disparities in the Burden of Neonatal Disorders, and the Status of Achieving SDG Targets by 2030 in South Asia: Insights from the Global Burden of Disease Study 2021. J Epidemiol Glob Health. 13 de marzo de 2025;15(1):43.

35. Kain VJ, Dhungana R, Dhungana A. Reducing Neonatal Mortality in Nepal's Remote Regions: A Narrative Review of Challenges, Disparities, and the Role of Helping Babies Breathe (HBB). Pediatr Rep. 17 de abril de 2025;17(2):48.

36. Blume HK, Loch CM, Li CI. Neonatal Encephalopathy and Socioeconomic Status: Population-Based Case-Control Study. Arch Pediatr Adolesc Med. 1 de julio de 2007;161(7):663.

37. Kesterton AJ, Cleland J. Neonatal care in rural Karnataka: healthy and harmful practices, the potential for change. BMC Pregnancy Childbirth. diciembre de 2009;9(1):20.

38. Cetica F, Ciantelli M, Carcione S, Scaramuzzo RT, Bottone U, Pellegrini A, et al. NEO-SAFE: a clinical model for patients and healthcare personnel safety in primary level hospitals. Int J Qual Health Care. 5 de julio de 2023;35(3):mzad045.

39. Arora NK, Nair MKC, Gulati S, Deshmukh V, Mohapatra A, Mishra D, et al. Neurodevelopmental disorders in children aged 2–9 years: Population-based burden estimates across five regions in India. Persson LÅ, editor. PLOS Med. 24 de julio de 2018;15(7):e1002615.

40. Roka A, Azzopardi D. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy. Early Hum Dev. junio de 2010;86(6):361-7.

41. Enweronu-Laryea CC, Andoh HD, Frimpong-Barfi A, Asenso-Boadi FM. Parental costs for in-patient neonatal services for perinatal asphyxia and low birth weight in Ghana. Sacks E, editor. PLOS ONE. 12 de octubre de 2018;13(10):e0204410.

42. Olusanya BO, Ezeaka CV, Ajayi-Obe EK, Mukhtar-Yola M, Ofovwe GE. Paediatricians' perspectives on global health priorities for newborn care in a developing country: a national survey from Nigeria. BMC Int Health Hum Rights. diciembre de 2012;12(1):9.

43. Abdallah Y, Namiiro F, Mugalu J, Nankunda J, Vaucher Y, McMillan D. Is facility based neonatal care in low resource setting keeping pace? A glance at Uganda's National Referral Hospital. Afr Health Sci. 1 de julio de 2016;16(2):347.

44. Kananura RM, Leone T, Nareeba T, Kajungu D, Waiswa P, Gjonca A. Under 10 mortality patterns, risk factors, and mechanisms in low resource settings of Eastern Uganda: An analysis of event history demographic and verbal social autopsy data. Navaneetham K, editor. PLOS ONE. 11 de junio de 2020;15(6):e0234573.

45. Wu Y, Xia F, Chen M, Zhang S, Yang Z, Gong Z, et al. Disease burden and attributable risk factors of neonatal disorders and their specific causes in China from 1990 to 2019 and its prediction to 2024. BMC Public Health. 18 de enero de 2023;23(1):122.

46. Lansky S, Friche AADL, Silva AAMD, Campos D, Bittencourt SDDA, Carvalho MLD, et al. Pesquisa Nascer no Brasil: perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido. Cad Saúde Pública. agosto de 2014;30(suppl 1):S192-207.

47. Feng XL, Guo S, Yang Q, Xu L, Zhu J, Guo Y. Regional disparities in child mortality within China 1996–2004: epidemiological profile and health care coverage. Environ Health Prev Med. julio de 2011;16(4):209-16.

48. Taczała J, Latalski M, Dmoszyńska-Graniczka M, Aftyka A, Majcher P. Neurodevelopmental outcome and early rehabilitation of premature babies – is it needed in the first 2 years of life? Ann Agric Environ Med [Internet]. 14 de mayo de 2020 [citado 15 de septiembre de 2025]; Disponible en: http://www.journalssystem.com/aaem/Neurodevelopmental-outcome-and-early-rehabilitation-of-premature-babies-how-often,122048,0,2.html

49. Ding C, Wu Y, Chen X, Chen Y, Wu Z, Lin Z, et al. Global, regional, and national burden and attributable risk factors of neurological disorders: The Global Burden of Disease study 1990–2019. Front Public Health. 29 de noviembre de 2022;10:952161.

50. Ou Z, Yu D, Liang Y, He H, He W, Li Y, et al. Global trends in incidence and death of neonatal disorders and its specific causes in 204 countries/territories during 1990–2019. BMC Public Health. 19 de febrero de 2022;22(1):360.

51. Yi B, Wu L, Liu H, Fang W, Hu Y, Wang Y. Rural-urban differences of neonatal mortality in a poorly developed province of China. BMC Public Health. diciembre de 2011;11(1):477.

52. Jones G, Steketee RW, Black RE, Bhutta ZA, Morris SS. How many child deaths can we prevent this year? The Lancet. julio de 2003;362(9377):65-71.

# 8. Herramientas para la implementación

## 8.1 Introducción

El impacto de las guías de práctica clínica depende de su capacidad para ser aplicadas de manera consistente en los escenarios dónde se realiza la atención en salud. La evidencia muestra que aún persiste una brecha importante entre la formulación de recomendaciones y su integración en la práctica clínica (1), la revisión sistemática de Beauchemin et al, mostró que solo una fracción de las intervenciones basadas en la evidencia llega a adoptarse plenamente y que esto ocurre después de largos periodos de tiempo de la emisión de las recomendaciones (2). Esta situación se relaciona con distintos factores, entre ellos la complejidad de los entornos asistenciales, las variaciones organizaciones, las preferencias de profesionales y pacientes, así como las dinámicas propias del sistema de salud.

De acuerdo con la Guía Metodológica (3), es importante que los GDG provean elementos que faciliten los procesos de implementación de las recomendaciones en las instituciones de salud, razón por la cual deben garantizar una serie de aspectos metodológicos durante la formulación de dichas recomendaciones y, adicionalmente, planteen herramientas relacionadas con los elementos que pueden influir en la implementación por medio del análisis de barreras, facilitadores y de los recursos disponibles; así como considerar herramientas para el monitoreo de las recomendaciones que se formularon, en especial de aquellas que representan mayores retos de implementación. Reconocer y describir estos elementos es esencial para la implementabilidad de la GPC y para

orientar a las instituciones, clínicos y demás actores del sistema de salud en la interpretación y aplicación de las recomendaciones en la práctica clínica.

El primer paso para favorecer la implementabilidad de la guía fue incluir en su desarrollo el marco EtD de modo que se garantizó el análisis anticipado de la aceptabilidad, factibilidad y uso de recursos como elementos clave para la implementación. Adicionalmente, se realizó un proceso de priorización de recomendaciones que permitieran identificar aquellas con mayores retos para su implementación a partir del análisis de las barreras y facilitadores, con estos insumos se definieron estrategias de implementación y monitoreo. El presente capítulo describe este proceso y desarrolla las herramientas consideradas por el GDG para favorecer los procesos de implementación de la GPC.

## 8.2 Objetivos

- Favorecer la transferencia de conocimiento a la práctica clínica de las recomendaciones priorizadas de la GPC en los contextos institucionales.
- Realizar un análisis de los retos de implementación para las recomendaciones clave de la GPC y ofrecer alternativas para el abordaje de dichos retos.
- Proponer estrategias que faciliten la difusión, adopción y diseminación de las recomendaciones priorizadas de la GPC.
  Establecer indicadores para el seguimiento a la implementación de las recomendaciones clave de la GPC.

## 8.3 Alcance

El presente capítulo realiza un análisis detallado de las barreras y los facilitadores que se identificaron en la literatura y en espacios de deliberación con el GDG y con actores clave convocados a mesas de trabajo. Estos insumos permitirán a los usuarios de la GPC reconocer las recomendaciones clave, conocer los retos y alternativas de superación que pueden ser transferibles o adaptables a contextos de la prestación de servicios. No se trata de un plan de implementación específico, dado que esta se configura en una tarea de cada institución, pero otorga insumos orientativos, adaptables o transferibles para este fin. Finalmente, incluye indicadores clave que permitirán el monitoreo a la implementación de las recomendaciones clave.

## 8.4 Metodología

El proceso de generación de herramientas para la implementación se realizó a partir de una revisión de literatura, el análisis temático de las deliberaciones durante los paneles de generación de recomendaciones, un proceso de priorización y una mesa de trabajo con actores del sistema de salud. Este conjunto de insumos permitió la identificación de las recomendaciones clave, las barreras y facilitadores, así como las estrategias e indicadores para el monitoreo.

### 8.4.1 Revisión de literatura

En coherencia con la revisión sistemática principal de la GPC de asfixia, descrita en el Anexo de factores contextuales, se realizó una búsqueda complementaria específica orientada al componente de implementación (barreras, facilitadores y herramientas) de las intervenciones efectivas en prevención y manejo de la asfixia perinatal con énfasis en contextos de países de ingresos bajos y medios.

Los términos de búsqueda se definieron combinando descriptores de la condición y del componente de implementación. La estrategia general incluyó, de forma orientativa, combinaciones del tipo:

> *("asphyxia neonatorum" OR "birth asphyxia" OR "neonatal resuscitation") AND*
>
> *("implementation" OR "barriers" OR "facilitators" OR "uptake" OR "feasibility" OR "acceptability" OR "quality improvement" OR "training program" OR "decision support" OR "digital health").*

Se limitaron los resultados a estudios en inglés o español, publicados entre 2005 y 2025, realizados en entornos hospitalarios o comunitarios relevantes para países de ingresos bajos y medios. Se priorizaron revisiones sistemáticas, estudios de implementación, ensayos de efectividad y estudios cualitativos que describieran estrategias prácticas o modelos de implementación (p. ej., programas de capacitación, modelos organizativos en red, herramientas digitales de apoyo a la decisión, intervenciones comunitarias).

A partir de esta búsqueda y de la literatura previamente extraída en el EtD, se identificaron inicialmente 42 referencias potencialmente relevantes para el componente de implementación. Tras la lectura de títulos y resúmenes, y considerando la información ya disponible en el anexo de factores contextuales de la GPC de asfixia, se seleccionaron 16 ( 6 artículos de búsqueda completaría y 10 ya identificados en revisión de factores contextuales) , priorizando aquellos que describían herramientas o modelos de implementación específicos (por ejemplo, programas estructurados de entrenamiento, modelos hub & spoke, paquetes institucionales de cuidado esencial, herramientas digitales tipo CDSS y estrategias comunitarias).

Estos estudios adicionales son analizados complementando la evidencia cuantitativa y contextual ya incorporada en la revisión sistemática general del componente factores contextuales de la GPC de asfixia y las revisiones realizadas para cada una de las preguntas clínicas de la GPC.

### 8.4.2 Análisis temático de los espacios de deliberación

Se realizó un análisis temático de las sesiones de paneles que aportaran datos relevantes para el proceso de implementación de las recomendaciones generadas. Adicionalmente, se realizó una mesa de trabajo con actores clave del sistema de salud dentro de la cual participaron los siguientes actores (el listado de participantes puede verse en el anexo 1 de esta sección):

- Expertos clínicos
- Representante de ACEMI
- Representante de EPS
- Representante de IPS
- Metodólogos del GDG

En la mesa de trabajo se identificaron y consensaron las barreras y facilitadores para cada recomendación priorizada.

### 8.4.3 Priorización de recomendaciones

Siguiendo las pautas de priorización de recomendaciones de Lynch y col. (4), se llevó a cabo un proceso de identificación de criterios para la priorización de las recomendaciones y la construcción de un instrumento para ser aplicado por parte del GDG, una primera ronda por parte de los metodólogos y una segunda ronda realizada por expertos clínicos. Los criterios elegidos para la priorización se

organizaron en dominios con sus respectivos ítems y una escala ordinal de tres opciones: 1: Bajo; 2: Medio, y 3: Alto para la respectiva puntuación. Para cada ronda se calculó un puntaje total agregado mediante la suma de los puntajes asignados en cada dominio; las recomendaciones con mayor puntaje fueron consideradas de mayor prioridad para su implementación.

Los dominios e ítems se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 8-1 Escala para priorización de recomendaciones

| Dominio | Criterio |
|---|---|
| 1. Impacto en salud | Magnitud del beneficio clínico |
| | Alcance poblacional |
| 2. Brecha entre práctica actual y recomendada | Variación o brecha en la práctica |
| | Relevancia para cerrar inequidades |
| 3. Implementabilidad / factibilidad | Claridad y accionabilidad |
| | Recursos necesarios en comparación con disponibilidad |
| 4. Impacto en equidad y protección financiera | Reducción de desigualdades |
| | Protección financiera |
| 5. Alineación estratégica y capacidad de medición | Alineación con políticas nacionales |
| | Posibilidad de medir y monitorear |

Fuente: Elaboración GDG.

## 8.5 Facilitadores y barreras para la implementación de las recomendaciones de la GPC

### 8.5.1 Síntesis de la literatura

En conjunto, la evidencia revisada proviene de entornos de bajos o medianos recursos (Zambia, República Democrática del Congo, India rural, Nepal) y de un modelo de red en un contexto de ingresos medios (Italia) (5–10); incluye un ensayo comunitario por conglomerados con análisis económico (LUNESP), un estudio cuasiexperimental de antes–después con análisis por periodos (ENC en RDC), un estudio mixto cuantitativo-cualitativo (7), un estudio de implementación de CDSS con análisis de series temporales, un estudio descriptivo multicéntrico de un modelo de red y una revisión narrativa; se concentra en personal de primera línea (parteras tradicionales, parteras profesionales, enfermeras y médicos generales), agentes comunitarios y, en el caso de NEO-SAFE, equipos de maternidad de un hospital periférico con pocos nacimientos.

El conjunto de la evidencia permitió identificar que la implementación de una guía de práctica clínica (GPC) para el manejo de la asfixia neonatal requiere articular procesos comunitarios, intraparto, neonatales y de seguimiento, dentro de sistemas de salud con capacidades muy heterogéneas. La evidencia internacional muestra de manera consistente que los contextos con alta proporción de partos extrainstitucionales, falta de personal entrenado en reanimación, déficit en infraestructura neonatal y debilidad de los sistemas de referencia concentran la mayor carga de mortalidad por asfixia (11,12). En estos entornos, la supervivencia neonatal depende en gran parte del cuidado inmediato brindado por parteras tradicionales, agentes comunitarios o personal con formación limitada, cuyas competencias varían ampliamente y cuyas

prácticas pueden requerir la integración de elementos adecuados para una atención inmediata que favorezca la mitigación de riesgos sobre la salud del neonato (7). Adicionalmente, los estudios muestran que las complicaciones perinatales, como lo es la asfixia, son un determinante fundamental de discapacidad a largo plazo en los países de ingresos bajos y medios, en los cuales las brechas en rehabilitación y seguimiento agravan las secuelas (13–15).

A nivel comunitario, se identifica que para la superación de barreras para evitar complicaciones en neonatos, es indispensable contar con entrenamientos estructurados para el personal de primera línea en los niveles de más baja complejidad, como por ejemplo en temas de reanimación neonatal, prevención de hipotermia y reconocimiento de signos de sepsis (5); este tipo de entrenamientos puede reducir de forma significativa la mortalidad. El proyecto LUNESP demostró que entrenar a parteras tradicionales en Zambia redujo en un 45 % la mortalidad neonatal, con una muerte evitada por cada 56 partos, además de ser altamente costo-efectivo (5,6). Estos resultados refuerzan que los programas de capacitación deben estar acompañados de supervisión, disponibilidad de insumos básicos, práctica continua y mecanismos funcionales de referencia, ya que sus efectos no son inmediatos sino que se consolidan progresivamente (6). Pese a lo anterior, se reconoce también que estos modelos enfrentan barreras persistentes: dispersión geográfica, limitaciones culturales, alfabetización variable en salud, prácticas tradicionales nocivas, e insuficiencia del personal formal de salud—todos elementos que condicionan la aplicabilidad real de las recomendaciones de la GPC.

En el nivel institucional, existe un amplio consenso sobre la efectividad de implementar intervenciones basadas en la mejora de la calidad intraparto y del cuidado neonatal temprano. La evidencia muestra que la disponibilidad de reanimación básica, oxígeno, térmicos adecuados, antibióticos y personal capacitado puede reducir muertes evitables (12,16), sin embargo muchos

establecimientos presentan limitaciones importantes: sobrecarga del personal, infraestructura inadecuada, alta incidencia de infecciones intrahospitalarias, variabilidad en el uso de ventilación mecánica y falta de soporte avanzado (17). Estas restricciones no solo afectan la capacidad de implementar intervenciones avanzadas, sino que también incrementan los costos de atención, lo que hace fundamental priorizar estrategias costo-efectivas, como CPAP, prevención de infecciones, lactancia temprana, cuidado madre canguro y reducción del uso indiscriminado de dispositivos invasivos.

Para intervenciones altamente especializadas, como la hipotermia terapéutica (HT), la experiencia internacional muestra que su implementación exitosa requiere regionalización, estandarización y redes organizadas. El estudio sueco demuestra que incluso en territorios extensos y con nacimientos fuera de centros de referencia, es posible iniciar HT dentro de las primeras 6 horas si existe un sistema robusto de transporte neonatal, criterios claros de inclusión, protocolos de enfriamiento y monitoreo, y disponibilidad de neuroimagen y seguimiento estructurado (18). Sin estas condiciones, las recomendaciones de HT enfrentan barreras significativas: falta de equipamiento, retrasos en transferencia, ausencia de personal entrenado y desigualdad territorial.

La transformación digital también emerge como oportunidad para mejorar la implementación. Herramientas como el CDSS ASMAN, que integra registro electrónico, e-partograma, listas de chequeo y soporte a la decisión clínica, han demostrado mejorar la adherencia a prácticas basadas en evidencia, aumentar la identificación de complicaciones y fortalecer la calidad de la atención intraparto (10). Pese al aporte demostrado, la literatura ha identificado que su uso es menor en instituciones con alta carga asistencial, existe variabilidad en la completitud de datos y puede generarse duplicación de registros si no se integra plenamente con los sistemas existentes.

#### 8.5.1.1 Hallazgos clave del marco EtD para implementación de las recomendaciones

Como parte del marco EtD se realizó una revisión y análisis de los aspectos de factibilidad y uso de recursos para cada recomendación y se analizaron como aspectos clave para la implementabilidad de la GPC. Dentro de estos hallazgos, se puede observar que ninguna recomendación se valoró como no factible para implementar. En cuanto a recursos, la mayoría de las recomendaciones no tienen impactos en los recursos para implementación en nuestro contexto, por el contrario, la mayoría de ellas representarían ahorros significativos. De las 24 recomendaciones, 3 fueron identificadas con costos moderados en cuanto al requerimiento de recursos y ninguna con costos grandes o elevados.

### 8.5.2 Análisis temático

El análisis de contenido de las sesiones de panel muestra que los expertos reconocen la existencia de importantes retos estructurales y operativos para implementar plenamente las recomendaciones de la GPC. Dentro de ellas la emisión de nuevas recomendaciones que cambian de manera importante la rutina de la práctica clínica debe ser un aspecto por considerar de cara a la implementación y que requerirá un proceso arduo de capacitación y difusión de los aspectos que soportan las recomendaciones. La inclusión de tecnologías como la eritropoyetina como neuroprotector para el manejo de la asfixia neonatal, la incursión de la hipotermia terapéutica como intervención estándar, fueron los aspectos que más se trataron de cara a los requerimientos de implementación.

Si bien, se discutió sobre desafíos estructurales del sistema de salud para la adopción de la recomendación sobre hipotermia terapéutica, se consideró que al ser la asfixia neonatal una condición que requiere ser tratada en los niveles de

salud con mayor complejidad, la disponibilidad en el país de este tipo de unidades no representaría un problema mayor dado que sería en estos centros de referencia de alta complejidad dónde podrían adecuarse sin presentar dificultades.

Se reconoce que muchos centros de baja complejidad podrían iniciar intervenciones como la eritropoyetina, pero existe preocupación respecto a la continuidad del esquema, la adecuada remisión oportuna, y la necesidad de protocolos institucionales claros. Simultáneamente, emergen facilitadores importantes como, por ejemplo, el consenso clínico entre los expertos, la experiencia acumulada en el manejo de encefalopatía hipóxico-isquémica, y la percepción de que algunas intervenciones (p. ej., monitoreo básico, medidas de soporte, disponibilidad de medicamentos) son ya parte de la práctica habitual y no implican costos incrementales relevantes. El panel coincide en que la claridad metodológica de la GPC y la definición explícita de escenarios (con y sin disponibilidad de hipotermia) contribuirán a una implementación más realista y adaptable a las capacidades locales.

### 8.5.3 Recomendación de priorizaciones

Con base en los resultados de la escala se obtuvieron 10 recomendaciones priorizadas, así:

## Tabla 8-2 Recomendaciones priorizadas

| No. | Recomendación |
|---|---|
| 1 | Se sugiere considerar los siguientes factores antenatales como condiciones de riesgo aumentado para asfixia perinatal ya que su identificación oportuna permite implementar estrategias preventivas y optimizar el manejo intraparto:<br><br>Alteraciones de placenta (desprendimiento prematuro de placenta y placenta previa)<br>Condiciones maternas preexistentes o del embarazo:<br>o Factores sociodemográficos (bajo nivel educativo y residir en zonas rurales)<br>o Factores clínicos (anemia materna, embarazos gemelares, diabetes gestacional, obesidad, preeclampsia, hipertensión crónica, hemorragia anteparto, edad materna avanzada (> 35 años), primigestante, controles prenatales insuficientes, ruptura prematura de membranas) |
| 2 | Se sugiere considerar los siguientes factores intraparto como condiciones de riesgo aumentado para asfixia perinatal, para su evaluación y registro sistemático durante el trabajo de parto:<br><br>• Parto obstruido<br>• Presencia de meconio<br>• Alteraciones de cordón<br>• Trabajo de parto prolongado<br>• Presentación de feto anormal<br>• Parto instrumentado y / o asistido<br>• Parto inducido<br>• Parto por cesárea<br>• Contracciones uterinas > de 4 en 10 minutos<br>• Presentación fetal anormal<br>• Sufrimiento fetal |

| No. | Recomendación |
|---|---|
| **3** | Se sugiere considerar en la cardiotocografía los patrones de variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal anormales (*zigzag* o sinusoidal, saltatorio, categoría II/III) como factor pronóstico de asfixia perinatal. |
| **5** | Se recomienda en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con asfixia perinatal, realizar el diagnóstico y clasificación de la encefalopatía hipóxico-isquémica mediante el uso de la escala de Sarnat. |
| **9** | Se sugiere realizar imagen por resonancia magnética de cerebro temprana (a partir del séptimo día) para apoyar el diagnóstico de lesión cerebral y el pronóstico neurológico a largo plazo* en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a severa.<br><br>* Se considera largo plazo el tiempo entre los 18 meses y 3 años desde el nacimiento. |
| **10** | Se sugiere el uso de morfina o fentanilo en dosis ajustadas como opciones de manejo de sedación y confort en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) en hipotermia terapéutica, siempre bajo un monitoreo riguroso del estado hemodinámico y electroencefalográfico. |
| **12** | Se sugiere el uso de neuromonitorización continua en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a severa, como estrategia para definir inicio de medicamentos anticrisis, decisiones terapéuticas sobre la hipotermia terapéutica y pronóstico neurológico. |
| **15** | Se recomienda el uso de hipotermia terapéutica (antes de las 6 horas de vida), en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa, para evitar la mortalidad y discapacidad motora a los 18 meses de vida. |
| **18** | Se sugiere la administración de eritropoyetina como neuroprotector iniciando dentro de las primeras 24 horas de vida, en pacientes en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa, en escenarios donde no se puede acceder a hipotermia terapéutica. |

| No. | Recomendación |
|---|---|
| 19 | Se sugiere utilizar los registros de imágenes de evaluación neurológica (IRM, EEG, aEEG) realizados al momento del nacimiento y escalas clínicas validadas (HINE/Hammersmith, INFANIB o Bailey), si están disponibles, durante la hospitalización y seguimiento para mejorar la estratificación del riesgo y apoyar las decisiones terapéuticas de recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa. |

Fuente: Elaboración del GDG.

## 8.6 Síntesis de barreras y facilitadores clave

El siguiente cuadro presenta el listado de ByF clave a ser considerados por las IPS y, en general, los usuarios de la GPC para la adaptación e implementación de las recomendaciones a sus contextos particulares dónde se presta la atención.

### Tabla 8-3 Listado de barreras y facilitadores identificados por literatura y discusión en paneles

| Barreras | Facilitadores |
|---|---|
| • Falta de personal capacitado en reanimación neonatal en salas de parto y centros de baja complejidad.<br>• Variabilidad en la calidad de las competencias de parteras tradicionales o atendientes comunitarios.<br>• Prácticas culturales de riesgo (baño temprano, retraso en lactancia, relajantes o sustancias en cordón). | • Entrenamiento estructurado en ENC y Reanimación Neonatal basado en la evidencia disponible.<br>• Supervisión continua y práctica regular consolidan habilidades y aumentan efectividad.<br>• Inclusión de kits estandarizados de reanimación y equipos térmicos en puntos de atención.<br>• Experiencia acumulada del personal en manejo de emergencias neonatales (panel). |

| Barreras | Facilitadores |
|---|---|
| • Deficiencia de equipamiento básico de reanimación: bolsa-mascarilla, oxígeno, dispositivos térmicos.<br>• Sobrecarga del personal en instituciones con alto volumen de partos que lleva a retraso en intervención.<br>• Documentación incompleta y uso irregular de e-partograma/monitorización intraparto.<br>• Dificultad para determinar pH/gases arteriales y lactato en centros primarios.<br>• Ausencia de criterios sistemáticos para clasificar EHI moderada–grave.<br>• Barreras para realizar examen neurológico estandarizado en las primeras horas.<br>• Limitaciones para monitoreo con aEEG/EEG continuo.<br>• Temor clínico a "sobrediagnosticar" EHI por falta de herramientas objetivas.<br>• Inequidad territorial.<br>• Retrasos en traslado neonatal para inicio de HT después de las 6 horas.<br>• Falta de equipos de transporte especializados y protocolos de enfriamiento durante el traslado. | • Acceso creciente a gases arteriales y monitorización básica en centros de complejidad media.<br>• Protocolos unificados para enfriamiento, monitoreo y recalentamiento (caso Suecia).<br>• Dispositivos portátiles de enfriamiento permiten iniciar HT en traslado.<br>• Alta aceptabilidad clínica cuando el equipo ha sido entrenado y dispone de soporte técnico.<br>• Integración de e-partograma y checklist OMS mejora calidad intraparto.<br>• Programas comunitarios de estimulación temprana mejoran continuidad del cuidado.<br>• Regionalización del cuidado neonatal avanzado (modelo hub & spoke) con soporte en CRUEs.<br>• Formación de formadores locales para sostenibilidad y reducción de costos<br>• Creación de protocolos nacionales de HT y EHI ofrecen claridad y estandarización. |

| Barreras | Facilitadores |
|---|---|
| • Continuidad del cuidado y seguimiento del neurodesarrollo<br>• Debilidad de los sistemas de referencia/contrarreferencia, especialmente en zonas rurales. | |

Fuente: Elaboración GDG

Adicionalmente, en la mesa de trabajo se identificaron las siguientes ByF para cada una de las recomendaciones priorizadas:

Tabla 8-4 Barreras y facilitadores de las recomendaciones priorizadas GPC Asfixia

| No | Recomendación | Barreras | Facilitadores |
|---|---|---|---|
| 1 | Se sugiere considerar los siguientes factores antenatales como condiciones de riesgo aumentado para asfixia perinatal ya que su identificación oportuna permite implementar estrategias preventivas y optimizar el manejo intraparto:<br><br>Alteraciones de placenta (desprendimiento prematuro de placenta y placenta previa)<br>Condiciones maternas preexistentes o del embarazo:<br>o Factores sociodemográficos (bajo nivel educativo y residir en zonas rurales)<br>o Factores clínicos (anemia materna, embarazos gemelares, diabetes gestacional, obesidad, preeclampsia, hipertensión crónica, hemorragia anteparto, edad materna avanzada (> 35 años), | - Mal registro o registros incompletos de HC que dificulta conocer la totalidad de los antecedentes en los procesos de referencia.<br>- Pacientes sin controles prenatales<br>- Poblaciones sin acceso al sistema (como, por ejemplo: población migrante no regularizada, caminantes, pendulares), por diferentes razones, que no cuentan con el seguimiento adecuado.<br>- Falta de continuidad del seguimiento a la gestante | - Canalización oportuna y adecuada los servicios de salud de gestantes<br>- Seguimiento a la Ruta Materno-perinatal en su integralidad<br>- Fortalecimiento a la implementación de la ruta materno-perinatal<br>- Acciones de garantía del derecho a la salud en poblaciones vulnerables. |

| No | Recomendación | Barreras | Facilitadores |
|---|---|---|---|
| | primigestante, controles prenatales insuficientes, ruptura prematura de membranas) | - Barreras geográficas y socioculturales que determinan el acceso. | |
| **2** | Se sugiere considerar los siguientes factores intraparto como condiciones de riesgo aumentado para asfixia perinatal, para su evaluación y registro sistemático durante el trabajo de parto:<br>- Parto obstruido<br>- Presencia de meconio Alteraciones de cordón<br>- Trabajo de parto prolongado<br>- Presentación de feto anormal<br>- Parto instrumentado y / o asistido<br>- Parto inducido<br>- Parto por cesárea<br>- Contracciones uterinas > de 4 en 10 minutos | - Registros incompletos en las Historias Clínicas.<br>- No registros de partogramas completos. | - Capacitación y sensibilización sobre completitud de HC.<br>- Integración de e-partograma y lista de chequeo OMS mejora calidad intraparto. |

| No | Recomendación | Barreras | Facilitadores |
|---|---|---|---|
| | - Presentación fetal anormal<br>- Sufrimiento fetal | | |
| **3** | Se sugiere considerar en la cardiotocografía los patrones de variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal anormales (*zigzag* o sinusoidal, saltatorio, categoría II/III) como factor pronóstico de asfixia perinatal. | - Costo de los equipos<br>- Inadecuado o falta de entrenamiento en la lectura de cardiotocografía.<br>- Como parte de la ley de parto humanizado, la materna puede negarse a este proceso.<br>- Disponibilidad del apoyo diagnóstico. | - Inclusión de equipos de cardiotocografía en planes de dotación institucional priorizados (hospitales de referencia y redes materno-perinatales).<br>- Programas de formación estandarizados y continuos en lectura e interpretación de CTG basados en marcos FIGO/OMS. |

| No | Recomendación | Barreras | Facilitadores |
|---|---|---|---|
| **5** | Se recomienda en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con asfixia perinatal, realizar el diagnóstico y clasificación de la encefalopatía hipóxico-isquémica mediante el uso de la escala de Sarnat. | - Heterogeneidad de las versiones de Sarnat<br>- Heterogeneidad y variabilidad en la interpretación | - Con apoyo de las sociedades científicas, realizar capacitación estructurada y periódica del personal neonatal con entrenamiento práctico, simulación y casos reales, acompañada de ejercicios de calibración interobservador para disminuir la variabilidad en la interpretación.<br>- Consenso nacional para la adopción de una única versión de la escala. |

| No | Recomendación | Barreras | Facilitadores |
|---|---|---|---|
| **9** | Se sugiere realizar imagen por resonancia magnética de cerebro temprana (a partir del séptimo día) para apoyar el diagnóstico de lesión cerebral y el pronóstico neurológico a largo plazo* en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a severa.<br><br>* Se considera largo plazo el tiempo entre los 18 meses y 3 años desde el nacimiento. | - Falta de acceso a la tecnología y disponibilidad del apoyo diagnóstico.<br>- Falta de protocolos del proceso sin anestesia<br>- Falta de protocolos para el proceso para niños de bajo peso.<br>- Costo de la tecnología<br>- Falta de oportunidad para la toma o realización del proceso. | - Integrar la RM en las rutas materno–perinatales como servicio de referencia especializado en centros de mayor complejidad.<br>- Uso de referencias programadas y coordinación temprana desde UCI neonatal para asegurar oportunidad (a partir del día 7), puede considerarse apoyo desde CRUE (otros sistemas de referencia/contrareferencia de la Red)<br>- Posibilidad de teleapoyo entre centros remitentes y centros con RM para priorización de casos. |

| No | Recomendación | Barreras | Facilitadores |
|---|---|---|---|
| **10** | Se sugiere el uso de morfina o fentanilo en dosis ajustadas como opciones de manejo de sedación y confort en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) en hipotermia terapéutica, siempre bajo un monitoreo riguroso del estado hemodinámico y electroencefalográfico. | - El acceso a la tecnología de monitoreo<br>- Disponibilidad de los medicamentos (periodos de escases) | |
| **12** | Se sugiere el uso de neuromonitorización continua en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a severa, como estrategia para definir inicio de medicamentos anticrisis, decisiones terapéuticas sobre la hipotermia terapéutica y pronóstico neurológico. | - Costos elevados<br>- Falta de entrenamiento<br>- No se cuenta con CUPS asociados<br>- Disponibilidad de los equipos de monitoreo. | - Priorización institucional y territorial para dotación de equipos de neuromonitorización (aEEG/EEG continuo) en alta complejidas y de acuerdo redes de atención territoriales, con esquemas de uso compartido, centralización de casos y mecanismos |

| No | Recomendación | Barreras | Facilitadores |
|---|---|---|---|
| | | | de contratación que reduzcan costos.<br>- Se cuenta con CUPS alternativos para esta facturación relacionados con Telemetría. |
| **15** | Se recomienda el uso de hipotermia terapéutica (antes de las 6 horas de vida), en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa, para evitar la mortalidad y discapacidad motora a los 18 meses de vida. | - Disponibilidad de la tecnología<br>- Brechas en el país | - Generación de protocolos nacionales/institucionales para criterios de selección, tiempos, seguimiento y seguridad del procedimiento, acompañados de capacitación estructurada del talento humano.<br>- Fortalecimiento y soporte de CRUE para mecanismos de referencia oportunos, desde el liderazgo y coordinación |

| No | Recomendación | Barreras | Facilitadores |
|---|---|---|---|
| | | | de entes territoriales y las EPS o quien haga sus veces. |
| **18** | Se sugiere la administración de eritropoyetina como neuroprotector iniciando dentro de las primeras 24 horas de vida, en pacientes en recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa, en escenarios donde no se puede acceder a hipotermia terapéutica. | - Indicaciones del medicamento<br>- Disponibilidad del medicamento | - Dado que se trata de una recomendación de "plan C", se realizará solicitud de UNIRS desde el IETS para poder contar en esta indicación. |
| **19** | Se sugiere utilizar los registros de imágenes de evaluación neurológica (IRM, EEG, aEEG) realizados al momento del nacimiento y escalas clínicas validadas (HINE/Hammersmith, INFANIB o Bailey), si están disponibles, durante la hospitalización y seguimiento para mejorar la | - Falta de conocimiento uso de escalas e interpretación<br>- Costos de la certificación y uso de algunas de las escalas sugeridas | - Formación específica con certificación en lo posible la cual se realiza una única vez<br>- Estrategias de "agregación" de demanda |

| No | Recomendación | Barreras | Facilitadores |
|---|---|---|---|
| | estratificación del riesgo y apoyar las decisiones terapéuticas de recién nacidos a término y pretérmino tardío (≥ 35 semanas) con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa. | - Falta de CUPS para la aplicación de la escala (desincentiva)<br>- Duración o tiempo requerido en la aplicación de las escalas | para favorecer el costo de las certificaciones<br>- Establecimiento de tiempos de consulta diferencial para la implementación de la escala<br>- Desde las sociedades científicas, la academia y en coordinación con Entes Territoriales proponer estrategias de capacitación para el territorio. |

## 8.7 Estrategias de implementación

Con base en el análisis integrado de las ByF y los aspectos clave reportados por literatura y espacios de participación, se proponen las siguientes estrategias de implementación:

A continuación, se presenta la matriz de implementación, la cual integra las barreras, facilitadores, estrategias, recursos e indicadores sugeridos por el grupo desarrollador para favorecer los procesos de implementación de algunas recomendaciones priorizadas:

Tabla 8-5 Estrategias de implementación

| Fase | Objetivo | Actividad | Responsable |
|---|---|---|---|
| **1. Adopción institucional** | Favorecer la alineación sectorial, la adopción de las recomendaciones y la sostenibilidad operativa. | - Publicación por el ente gestor y comunicado de prensa para favorecer su difusión.<br>- Articulación con la RIA Materno-Perinatal y la RIA para la Promoción y Mantenimiento de la Salud. | Ente gestor con apoyo de GDG y sociedades científicas |
| **2. Difusión, diseminación y posicionamiento de la guía** | Asegurar conocimiento, accesibilidad y apropiación de la GPC. | - Impulsar procesos de socialización desde sociedades científicas y entes territoriales.<br>- Realizar espacios de socialización con gremios de aseguradores y prestadores. | Ente Gestor<br>Expertos y sociedades participantes en el GDG.<br>IETS. |

| Fase | Objetivo | Actividad | Responsable |
|---|---|---|---|
| | | - Generación de publicaciones científicas.<br>- Divulgación ampliada de herramienta multicapa para facilitar la consulta de recomendaciones.<br>- Ciclos de diseminación territorial apoyados por sociedades científicas, academia y redes de prestadores para el cuidado materno-perinatal. | |
| **Formación, fortalecimiento de capacidades y** | Reducir la variabilidad clínica, fomentar la adopción y uso correcto de las recomendaciones en la práctica | - Programas de capacitación estructurada con énfasis en las siguientes temáticas: | Ente Gestor<br>Ente Territorial<br>Prestadores |

| Fase | Objetivo | Actividad | Responsable |
|---|---|---|---|
| **estandarización clínica** | | *Interpretación de CTG, uso de Sarnat, neuromonitorización, neuroimagen neonatal y escalas funcionales.<br>*Uso de Sarnat<br>* Enfoque en entrenamiento práctico, simulación y calibración interobservador.<br>* Estrategias de agregación de demanda y formación territorial coordinada.<br>*Reanimación neonatal a equipos de salud, parteras y agentes comunitarios.<br>- Generación de protocolos clínicos para: Hipotermia | Apoyo de Sociedades científicas |

| Fase | Objetivo | Actividad | Responsable |
|---|---|---|---|
| | | terapéutica y neuromonitoreo. | |
| **3. Organización de la red de servicios y oportunidad para el acceso** | Favorecer la capacidad resolutiva, oportunidad y equidad territorial | - Fortalecimiento de los mecanismos de referencia y apoyo en el CRUE para atención dentro de las 6 primeras horas de vida.<br>- Garantía de suficiencia de la red con estándares mínimos de la atención a través de monitoreo de la calidad y la prestación.<br>- Planes de dotación en instituciones priorizadas de acuerdo con capacidad instalada. | Ente Territorial<br>EAPB o quien haga sus veces<br>Prestadores |

| Fase | Objetivo | Actividad | Responsable |
|---|---|---|---|
| | | - Despliegue de estrategias de teleapoyo/telemedicina. | |
| **4. Interacción con las familias, enfoque de parto humanizado y aceptabilidad** | Favorecer adherencia, confianza y decisiones informadas | - Espacios de socialización de la versión de la GPC para familias y personas cuidadoras. | GDG |
| **5. Operación y mejora continua** | Facilitar el proceso de transferencia de conocimiento e implementación de las recomendaciones en la práctica | - Auditoría clínica periódica y retroalimentación a equipos.<br>- Generación de planes de implementación para cada IPS con base en el análisis de su contexto.<br>- Exploración de colaborativas de calidad entre IPS. | Prestadores con el apoyo de sociedades científicas. |

| Fase | Objetivo | Actividad | Responsable |
|---|---|---|---|
| | | - Análisis de indicadores de implementación y planes de mejora.<br>- Rol de líderes clínicos para sosteniminto de cambios.<br>- Generación de lineamientos de calidad de la atención en EHI | |

## 8.8 Seguimiento a la implementación: indicadores

Para la identificación de indicadores se realizó una búsqueda en la literatura, en las estrategias nacionales, en la Cuenta de Alto Costo, la Resolución 3280 de 2018 que la reglamenta la RIA para la Población Materno-Perinatal, indicadores de vigilancia epidemiológica y la Resolución 256 de 2016, que permitiera identificar aquellos indicadores que actualmente se están siguiendo y que representan el espíritu de las recomendaciones priorizadas y el objetivo de la GPC para su adopción. En los casos en los que se no encontró correspondencia con las recomendaciones se propusieron indicadores de novo.

Los siguientes fueron los indicadores priorizados que mejor pueden representar la implementación de las GPC:

### 8.8.1 Indicador de país

| I. Identificador del indicador | |
|---|---|
| **Nombre del indicador** | Tasa de mortalidad perinatal |
| **Definición del indicador** | Es el número de defunciones que ocurren desde las 22 semanas completas (154 días después de la gestación) y termina siete días después del nacimiento |
| **Objetivo del indicador** | El PDSP 2022-2031 plantea a 2031, reducir a 13,5 por cada 1 000 nacidos vivos la tasa de mortalidad perinatal. |
| **Tipo de indicador** | Resultado |
| **Forma de cálculo** | Tasa |
| **Periodicidad** | Anual |
| **Fuente** | Estadísticas Vitales - Nacimientos y defunciones – DANE |

| II. Identificador del indicador | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Fórmula del indicador** | **Factor** | **Unidad de medida** | **Explicación de la variable** | **Fuente potencial de información** |
| **Numerador** | Número de defunciones que ocurren desde las 22 semanas completas (154 días después de la gestación) y termina siete días después del nacimiento | X 1 000 nacidos vivos | Proporción | Indica el número de muertes pretérminos, pretérminos tardíos y menores de 7 días (certificados de defunción EEVV) | EEVV – DANE |
| **Denominado** | Número total de nacidos vivos más el número de muertes fetales con 28 o más semanas de gestación | | | Total de nacidos vivos (certificados de nacimiento EEVV) | EEVV – DANE |
| **Observaciones** | | | | | |
| Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador | Actualmente medido e informado en el marco de la Resolución 3280 de 2018 – Ruta Integral de Atención en Salud para la Población Materno Perinatal - Resolución 256 de 2016. Se sugiere realizar análisis por diagnóstico especifico de asfixia perinatal (Bloque CIE11:KB21 Asfixia del nacimiento) | | | | |

### 8.8.2 Indicador 2 cobertura de servicios de salud (19)

| I. Identificador del indicador | |
|---|---|
| **Nombre del indicador** | Proporción de nacidos vivos cuyas madres recibieron 4 o más consultas de control prenatal |
| **Definición del indicador** | Mide el porcentaje de nacidos vivos cuyas madres asistieron a 4 o más controles prenatales durante su gestación, respecto al total de nacidos vivos |
| **Objetivo del indicador** | Evaluar la gestión del riesgo en salud con el fin de garantizar la realización de cuatro o más controles prenatales adecuados a lo largo de la gestación, orientados a la identificación y mitigación de factores de riesgo asociados a asfixia perinatal |
| **Tipo de indicador** | Proceso |
| **Forma de cálculo** | Proporción |
| **Periodicidad** | Anual |
| **Fuente** | EEVV DANE |

| II. Identificador del indicador | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Formula del indicador** | | **Factor** | **Unidad de medida** | **Explicación de la variable** | **Fuente potencial de información** |
| **Numerador** | Número de nacidos vivos cuyas madres recibieron 4 o más consultas de control prenatal | 100 | Proporción | Cantidad de nacidos vivos de madres que recibieron 4 o más controles prenatales | EEVV DANE |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Denominador | Total de nacidos vivos | | | Cantidad de recién nacidos vivos en un periodo de tiempo determinado | EEVV DANE |

| Observaciones | |
|---|---|
| Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador | Alerta: el cambio de prestador o de EPS durante la gestación puede afectar la continuidad de la atención prenatal y la trazabilidad de los registros clínicos o administrativos. |

### 8.8.3 Indicadores *de novo* 3 al 6

| I. Identificador del indicador | |
|---|---|
| **Nombre del indicador** | Proporción de recién nacidos que fueron hospitalizados con diagnóstico de asfixia perinatal, mediante la evaluación combinada del Apgar al 5 min < 5, pH < 7,20, déficit de base ≥ 12–16 mmol/L. |
| **Definición del indicador** | Estimar la proporción de recién nacidos hospitalizados con diagnóstico de asfixia perinatal a quienes se les realizó la evaluación combinada para establecer dicho diagnóstico. |
| **Objetivo del indicador** | Establecer la proporción de RN a quienes se les realiza el diagnóstico de asfixia perinatal, mediante la evaluación combinada del Apgar al 5 min < 5, pH < 7,20, déficit de base ≥ 12–16 mmol/L y la necesidad reanimación prolongada. |
| **Tipo de indicador** | Resultado |
| **Forma de cálculo** | Proporción |

| | |
|---|---|
| **Responsable** | Prestador que recibe al RN para hospitalización |
| **Periodicidad** | Anual |
| **Fuente** | Historia Clínica/Resumen Digital de Atención |

**II. Identificador del indicador**

| Formula del indicador | | Factor | Unidad de medida | Explicación de la variable | Fuente potencial de información |
|---|---|---|---|---|---|
| **Numerador** | Número de RN hospitalizados con Apgar al 5 min < 5, pH < 7,20, déficit de base ≥ 12–16 mmol/L y la necesidad reanimación prolongada. | 100 | Proporción | Estima el número de recién nacidos a quienes se les toma muestra de gases arteriales de cordón umbilical (CUPS + C40: 903839) y el pH es menor a 7,0 y fueron hospitalizados. | Historia Clínica/Resumen Digital de Atención RDA |
| **Denominador** | Número de recién nacidos a término con APGAR > 5 al minuto 5. | | | Indica el número de recién nacidos a término con un puntaje de APGAR menor a 5 en los primeros 5 minutos de vida | Historia Clínica/Resumen Digital de Atención RDA |

**Observaciones**

| | |
|---|---|
| Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador | La medición del indicador se realiza a nivel de prestador y servirá en el marco de los procesos de análisis de calidad institucional. |

**I. Identificador del indicador**

| | |
|---|---|
| **Nombre del indicador** | Proporción de RN con EHI moderada o severa con HT iniciada en las primeras 6 horas de vida. |
| **Definición del indicador** | Porcentaje de recién nacidos a término y pretérmino tardío con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa que recibieron hipotermia terapéutica en las primeras 6 horas de vida. |
| **Objetivo del indicador** | Evaluar el acceso oportuno a hipotermia terapéutica en recién nacidos a término y pretérmino tardío con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa, como estrategia para reducir morbimortalidad. |
| **Tipo de indicador** | Proceso a nivel de prestador |
| **Forma de cálculo** | Proporción |
| **Responsable** | Prestador de alta complejidad responsable de la atención |
| **Periodicidad** | Mensual |
| **Fuente** | RIPS |

**II. Identificador del indicador**

| Formula del indicador | | Factor | Unidad de medida | Explicación de la variable | Fuente potencial de información |
|---|---|---|---|---|---|
| Numerador | Número de recién nacidos a término y pretérmino tardío con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa que recibieron hipotermia terapéutica en las primeras 6 horas de vida | 100 | Proporción | Cantidad de recién nacidos con 35 o más semanas de edad gestacional con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa (CIE-11: KB04 & XS0T / KB04 & XS25) a quienes se les realiza hipotermia terapéutica (CUPS: | Historia clínica |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 998101) en las primeras 6 horas de vida. | |
| Denominador | Total de recién nacidos a término y pretérmino tardío con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa | | | Cantidad de recién nacidos con 35 o más semanas de edad gestacional con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa (CIE-11: KB04 & XS0T / KB04 & XS25) | Historia clínica |

| **Observaciones** | |
|---|---|
| Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador | Indicador a ser monitorizado a nivel de prestador |

| **I. Identificador del indicador** | |
|---|---|
| **Nombre del indicador** | Proporción RN con EHI moderada o severa con acceso a resonancia magnética cerebral neonatal. |
| **Definición del indicador** | Porcentaje RN con EHI moderada o severa a quienes se les realiza la RMC como parte de la identificación de daños asociados a su condición de salud. |
| **Objetivo del indicador** | Estimar la cantidad de RN con el diagnostico de EHI moderada o severa a quienes se les realiza la RMN. |
| **Tipo de indicador** | Acceso |

| | |
|---|---|
| **Forma de cálculo** | (Numerador / Denominador) × 100 |
| **Periodicidad** | Anual |
| **Fuente** | RIPS |

**II. Identificador del indicador**

| Formula del indicador | | Factor | Unidad de medida | Explicación de la variable | Fuente potencial de información |
|---|---|---|---|---|---|
| **Numerador** | Número de RN con Dx de EHI moderada o severa a quien se les realizó RMN neonatal | 100 | Proporción | Se refiere a la cantidad de RN que con el Dx de EHI se les realizó el examen diagnóstico (CUPS: 83101) | RIPS |
| **Denominador** | Total de RN con el diagnóstico de EHI en periodo de tiempo | | | Total de RN identificados con diagnóstico de EHI en un periodo de tiempo. | RIPS |

**Observaciones**

| | |
|---|---|
| Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador | Busca medir el acceso al examen diagnostico requerido para identificación temprana de daños ocasionados por la EHI. |

**I. Identificador del indicador**

| | |
|---|---|
| **Nombre del indicador** | Proporción de RN con neuromonitoreo continuo. |
| **Definición del indicador** | Se refiere a la necesidad de conocer que proporción de recién nacidos están bajo neuromonitoreo continuo cuando se encuentran en tratamiento de hipotermia terapéutica. |
| **Objetivo del indicador** | Medir el adecuado monitoreo de los RN con EHI en hipotermia terapéutica. |
| **Tipo de indicador** | Proceso |
| **Forma de cálculo** | (Numerador / Denominador) × 100 |
| **Periodicidad** | Anual (o semestral si lo van a usar para seguimiento de implementación) |
| **Fuente** | RIPS/Historia clínica |

**II. Identificador del indicador**

| Fórmula del indicador | | Factor | Unidad de medida | Explicación de la variable | Fuente potencial de información |
|---|---|---|---|---|---|
| **Numerador** | Número de RN en hipotermia terapéutica en neuromonitoreo continuo | 100 | Proporción | Se refiere a la cantidad de RN en hipotermia terapéutica en adecuado monitoreo. Neuromonitoreo continuo (CUPS alternativo: 895401) | RIPS/Historia Clínica |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Denominador** | Total de RN con el disgnóstico de EHI en hiptermia terapéutica | | | Universo de RN identificados con diagnóstico de EHI en un periodo de tiempo. | RIPS/Historia Clínica |

| **Observaciones** | |
|---|---|
| Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador | Puede haber heterogeneidad por la forma como se reporta el neuromonitoreo. |

## 8.9 Referencias

1. Freitas De Mello N, Nascimento Silva S, Gomes DF, Da Motta Girardi J, Barreto JOM. Models and frameworks for assessing the implementation of clinical practice guidelines: a systematic review. Implement Sci. 7 de agosto de 2024;19(1):59.

2. Beauchemin M, Cohn E, Shelton RC. Implementation of Clinical Practice Guidelines in the Health Care Setting: A Concept Analysis. Adv Nurs Sci. octubre de 2019;42(4):307-24.

3. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano [Internet]. Bogotá DC, Colombia; 2017. Disponible en: https://www.iets.org.co/Archivos/79/Guia_actualizacion_V10_06092017-2.pdf

4. Lynch EA, Lassig C, Turner T, Churilov L, Hill K, Shrubsole K. Prioritizing guideline recommendations for implementation: a systematic, consumer-inclusive process with a case study using the Australian Clinical Guidelines for Stroke Management. Health Res Policy Syst. diciembre de 2021;19(1):85.

5. Sabin LL, Knapp AB, MacLeod WB, Phiri-Mazala G, Kasimba J, Hamer DH, et al. Costs and cost-effectiveness of training traditional birth attendants to reduce neonatal mortality in the lufwanyama neonatal survival study (LUNESP). PLoS ONE [Internet]. 2012;7(4). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L364670366&from=export

6. Matendo R, Engmann C, Ditekemena J, Gado J, Tshefu A, Kinoshita R, et al. Reduced perinatal mortality following enhanced training of birth attendants in the Democratic Republic of Congo: a time-dependent effect. BMC Med. 20110804.ª ed. 4 de agosto de 2011;9:93.

7. Kesterton AJ, Cleland J. Neonatal care in rural Karnataka: Healthy and harmful practices, the potential for change. BMC Pregnancy Childbirth [Internet]. 2009;9((Kesterton A.J., amykesterton@gmail.com; Cleland J., john.cleland@lshtm.ac.uk) Centre for Population Studies, London School of Hygiene and Tropical Medicine, 50 Bedford Square, London WC1B 3DP, United Kingdom). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L354838247&from=export

8. Cetica F, Ciantelli M, Carcione S, Scaramuzzo RT, Bottone U, Pellegrini A, et al. NEO-SAFE: a clinical model for patients and healthcare personnel safety in primary level hospitals. Int J Qual Health Care. 5 de julio de 2023;35(3).

9. Kain VJ, Dhungana R, Dhungana A. Reducing Neonatal Mortality in Nepal's Remote Regions: A Narrative Review of Challenges, Disparities, and the Role of Helping Babies Breathe (HBB). Pediatr Rep. 20250417.ª ed. 17 de abril de 2025;17(2).

10. Usmanova G, Lalchandani K, Srivastava A, Joshi CS, Bhatt DC, Bairagi AK, et al. The role of digital clinical decision support tool in improving quality of intrapartum and postpartum care: experiences from two states of India. BMC Pregnancy Childbirth. 20210407.ª ed. 7 de abril de 2021;21(1):278.

11. Dawodu A. Neonatology in developing countries: Problems, practices and prospects. Ann Trop Paediatr. 1998;18:S73-9.

12. Abdalla LG, Braga KA de O, Nepomuceno NA, Fernandes LM, Samano MN, Pêgo-Fernandes PM. Ex vivo lung perfusion in Brazil. J Bras Pneumol. 2016;42(2):95-8.

13. Lagunju IA, Okereke J, Adebayo A, Eni-Olorunda T. Neurocognitive and sensory impairments in cerebral palsy. J Pediatr Neurol. 2010;8(4):385-90.

14. Arora S, Ramm CJ, Misenheimer JA, Vavalle JP. TAVR in Intermediate-Risk Patients: A Review of the PARTNER 2 Trial and its Future Implications. J Heart Valve Dis. 2016;25(6):653-6.

15. Nair VV, Radhamani MV, Raju DS, Alphonse SC. CLINICAL PROFILE OF THROMBOCYTOPENIA IN 3RD TRIMESTER OF PREGNANCY AND MATERNAL AND FETAL OUTCOME IN GESTATIONAL THROMBOCYTOPENIA. Int J Acad Med Pharm. 2023;5(1):762-5.

16. Lawn JE, Manandhar A, Haws RA, Darmstadt GL. Reducing one million child deaths from birth asphyxia - A survey of health systems gaps and priorities. Health Res Policy Syst [Internet]. 2007;5. Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L46901917&from=export

17. Sharma N, Kumar N, Malik JS, Singh S, Jangra A, Pawar N. Socio-demographic determinants of the under-five mortality in a rural block of district rohtak, haryana. Indian J Public Health Res Dev. 2018;9(2):146-51.

18. Tamez KG, Ohlin A, Wikström S, Odlind A, Olson L, Hellström-Westas L, et al. Neonatal therapeutic hypothermia in a regional swedish cohort: Adherence

to guidelines, transport and outcomes. Early Hum Dev [Internet]. 2024;195. Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2033296840&from=export

19. Ministerio de Salud y Protección Social. Indicadores Básicos, 2024 [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2025]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/EN COMPARACIÓN CON/ED/GCFI/indicadores-basicos-salud-2024.pdf