



**PRONÓSTICO NEUROLÓGICO SEGÚN LA VARIABILIDAD DE LA  
FRECUENCIA CARDIACA EN NEONATOS CON ENCEFALOPATÍA  
HIPÓXICO-ISQUÉMICA SOMETIDOS A PROTOCOLO DE HIPOTERMIA.  
REVISIÓN DE ALCANCE**

Autor: Viviana Pinzón Flórez, MD, Residente Pediatría

Trabajo presentado como requisito para optar por el  
título de Pediatra

Bogotá - Colombia

2021

**PRONÓSTICO NEUROLÓGICO SEGÚN LA VARIABILIDAD DE LA  
FRECUENCIA CARDIACA EN NEONATOS CON ENCEFALOPATÍA  
HIPÓXICO-ISQUÉMICA SOMETIDOS A PROTOCOLO DE HIPOTERMIA.  
REVISIÓN DE ALCANCE**

Autor

Viviana Pinzón Flórez, MD, Residente Pediatría

Tutores

Tutor temático: Gloria Amparo Troncoso Moreno, MD, Esp en Neonatología

Tutor metodológico: Daniel Alejandro Buitrago Medina, Profesor U. Rosario

Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría

Bogotá - Colombia

2021

## **IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO**

**Institución académica:** Universidad del Rosario

**Dependencia:** Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

**Título de la investigación:** Pronóstico neurológico según la variabilidad de la frecuencia cardíaca en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica sometidos a protocolo de hipotermia. Revisión de alcance

**Tipo de investigación:** Estudio secundario

**Investigadores:**

Viviana Pinzón Flórez, MD, Residente Pediatría, Universidad del Rosario

**Co-investigadores:**

Gloria Amparo Troncoso Moreno, MD, Neonatóloga, Jefe Unidad de Cuidado Intensivo neonatal, Fundación Cardioinfantil. IC

Daniel Alejandro Buitrago Medina, Profesor. Universidad del Rosario.

*“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, sólo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”*

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
1. INTRODUCCIÓN	8
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
3. JUSTIFICACIÓN	12
4. MARCO TEÓRICO	13
4.1. Asfixia perinatal y enfermedad hipóxico-isquémica	13
4.2. Fisiopatología	15
4.3. Epidemiología	17
4.4. Hipotermia terapéutica	18
4.5. Monitoreo y seguimiento neurológico en hipotermia terapéutica	20
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	24
6. OBJETIVOS	25
6.1. Objetivo general	25
6.2. Objetivos específicos	25
7. METODOLOGÍA	26
7.1. Tipo de estudio	26
7.2. Criterios de elegibilidad:	26
7.2.1. <i>Criterios de inclusión:</i>	26
7.2.2. <i>Criterios de exclusión:</i>	27
7.3 Estrategia de búsqueda	27
7.4 Selección y clasificación de estudios	30
7.5 Definición de variables de estudio	30
7.6 Extracción de datos	30
7.7 Sesgos	31
8. ASPECTOS ÉTICOS	32
9. RESULTADOS	33
ANEXOS	44
Anexo 1. Definición de variables	44

## RESUMEN

**Antecedentes:** La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es una de las principales patologías en la población neonatal, genera alta morbimortalidad y altos costos al sistema de salud. El pronóstico neurológico es variable y estudios han evidenciado mejor pronóstico en pacientes con variabilidad de la frecuencia cardíaca sometidos a hipotermia. **Objetivo:** Describir la evidencia en relación a la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el uso de protocolos de hipotermia en neonatos con EHI y su impacto a nivel neurológico. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática exploratoria, donde se incluyeron estudios secundarios, de intervención y observacionales analíticos y descriptivos con datos primarios que abordarán el uso del protocolo de hipotermia en neonatos con EHI y como la variabilidad cardíaca se asociaba con el pronóstico neurológico. **Resultados:** Por medio de la revisión sistemática exploratoria se encontraron 2.508 artículos de los cuales por proceso de tamización y selección se incluyeron 6 estudios, con una población total de 356 neonatos, diagnosticados con EHI, sometidos a protocolos de hipotermia y evaluados en los desenlaces neurológicos por medio de imágenes y electroencefalograma (EEG), donde los resultados eran favorables para la mayoría de la población y explorando las asociaciones de la Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) se evidencia que existe una probable asociación entre la menor variabilidad con peor pronóstico neurológico. **Conclusiones:** Existe incertidumbre de los resultados con relación a la asociación de la VFC y el desenlace neurológico, dado que los estudios incluidos son de baja calidad de la evidencia.

**Palabras claves:** Encefalopatía Hipóxico Isquémica, Hipotermia Terapéutica, Variabilidad Frecuencia Cardíaca.

## ABSTRACT

**Background:** Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is one of the main pathologies in the neonatal population, it generates high morbidity and mortality and high costs to the health system. The neurological prognosis is variable, and studies have shown improvement in patients with heart rate variability undergoing hypothermia. **Objective:** Describe the evidence in relation to heart rate variability in the use of hypothermia protocols in neonates with HIE and its impact at the neurological level. **Methodology:** An exploratory systematic review was carried out, which included analytical and descriptive secondary, intervention and observational studies with primary data that will address the use of the hypothermia protocol in neonates with HIE and how cardiac variability was associated with neurological prognosis. **Results:** Through the exploratory systematic review, 2,508 articles were found, of which 6 studies were included by screening and selection, with a total population of 356 neonates, diagnosed with HIE, subjected to hypothermia protocols and evaluated in neurological outcomes by means of imaging and electroencephalogram (EEG), where the results were favorable for the majority of the population and exploring the associations of heart rate variability (HRV) it is evidenced that there is a probable association between lower variability with worse neurological prognosis. **Conclusions:** There is uncertainty in the results regarding the association of HRV and neurological outcome, given that the included studies are of low quality of evidence.

**Key words:** Hypoxic Ischemic Encephalopathy, Therapeutic Hypothermia, Heart Rate Variability.

## 1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad hipóxico- isquémica (EHI) es una condición que se puede presentar en neonatos al nacer y se clasifica de leve a severa (1). Los pacientes que presentan estadios moderados a severos tienen alto riesgo de mortalidad y la mayoría cursan con discapacidad permanente. En general, la fisiopatología de la asfixia perinatal se presenta en 3 fases, que inician con una falla energética, después un periodo de latencia con recuperación parcial del metabolismo y una fase final donde hay falla energética que genera activación de una serie de reacciones bioquímicas y moleculares que agravan de forma permanente y produce alteración mitocondrial que se ve reflejado en necrosis y apoptosis de las células neuronales (2).

Cuando la asfixia perinatal es moderada o severa, su mortalidad y secuelas neurológicas pueden ser reducidas gracias a la inclusión de estos pacientes en el tratamiento con hipotermia terapéutica (HT), que consiste en reducir la temperatura corporal por medio de enfriamiento corporal total a temperatura objetivo de 33 a 34 grados centígrados (1). Estos protocolos de tratamiento deben ser iniciados precozmente, durante las primeras 6 horas de vida, debido a la fisiopatología de la enfermedad que condiciona un daño neuronal permanente una vez superado este tiempo; con la HT se mantiene el enfriamiento corporal por 72 horas, donde el objetivo es disminuir el metabolismo cerebral disminuyendo la lesión cerebral que se produce en la fase de reperfusión (1,3).

Adicionalmente, a nivel cardiovascular se ha identificado que durante la hipotermia hay reducción fisiológica tanto de la frecuencia cardíaca (FC) como del gasto cardíaco, a medida que la temperatura baja, el metabolismo igualmente reducido lleva a un descenso en la producción de CO<sub>2</sub>, estos cambios junto con un aumento en la solubilidad del CO<sub>2</sub> en la sangre lleva a una caída en la pCO<sub>2</sub>, con efectos que afectan el flujo sanguíneo cerebral. Al reducir la FC disminuye la repolarización diastólica y aumenta tanto el tiempo de conducción miocárdica como el periodo refractario, al mismo tiempo que reduce la contribución del sistema nervioso simpático a la FC, esto conlleva a cambios en el electrocardiograma (ECG) como prolongación del intervalo PR, QRS y QT, así como la desviación entre los segmentos QRS y ST conocida como Osborne u onda "J", esta última no ha sido descrita en la etapa

neonatal (4). En los últimos años la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) ha sido evaluada en diferentes estudios y se propone que su variación en el tiempo actúa como factor de mejor pronóstico neurológico versus la disminución de su cambio en el tiempo, sin embargo, no hay suficiente información en la literatura, los estudios no son concluyentes, no hay estudios de causalidad y su estimación depende de los equipos o personal disponible para hacer el seguimiento de la VFC. Por tanto, se propone la realización de este estudio que tiene como objetivo describir la evidencia en relación a la VFC en el uso de protocolos de hipotermia en neonatos con EHI y su impacto a nivel neurológico por medio de una revisión sistemática de alcance o scoping review como es conocida en inglés.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los neonatos que al nacer cursan con asfixia perinatal moderada a severa tienen un alto riesgo de mortalidad y de presentar secuelas neurológicas importantes, por ejemplo, en España los neonatos con EHI moderada presentan un riesgo de muerte del 10% y, entre los sobrevivientes, un 30-40% presentarán discapacidad permanente de gravedad variable; mientras que los RN con EHI grave tienen un riesgo de muerte del 60% y prácticamente la gran mayoría de los que sobreviven tendrán discapacidad permanente. Se calcula que esta patología es responsable del 20% del total de niños con parálisis cerebral (1).

La frecuencia de la EHI ha disminuido durante los últimos 30 años del siglo XX sobretodo en países desarrollados, las tasas de incidencia entre 1975 y 1990 oscilaban entre 4.4 y 7,7% en recién nacidos vivos, mientras que al final de la década de los 90 y comienzos del siglo XXI fueron siempre inferiores al 1,5% (5). En Colombia se estima que la prevalencia de asfixia perinatal es de 3/1000 nacidos vivos, con una mortalidad del 40%, y un 70% cursa con alteraciones neurológicas secundarias (6). En cuanto al pronóstico neurológico de estos niños se genera una gran incertidumbre ya que no se establece tempranamente y por ende se desconoce su desenlace neurológico; es por ello que realizar una determinación temprana respecto al pronóstico neurológico es fundamental, permitiendo generar estrategias de manejo y rehabilitación; teniendo en cuenta que es una condición que conlleva a discapacidad permanente, repercute en la capacidad funcional y en la calidad de vida de estos niños, además de mencionar los costos elevados que genera tanto para las familias como para el sistema de salud (7).

El inicio de la HT ha permitido brindar una mejor atención a estos pacientes con el fin de disminuir el riesgo de muerte o discapacidad mayor; así mismo desde el inicio de este tratamiento se han generado nuevas preguntas en torno a diagnóstico, tratamiento y pronóstico de esta entidad. Se realizó una revisión de estos protocolos de hipotermia con el fin de evaluar los resultados de eficacia/efectividad en relación al desenlace neurológico, la calidad de la evidencia y resumirla para establecer y mejorar protocolos de hipotermia en nuestras instituciones en Colombia. Adicionalmente, en los últimos años se ha descrito un

factor importante el cual es la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), este parámetro ha sido evaluada en diferentes estudios y podría llegar a ser un factor determinante en los neonatos con asfixia perinatal, ya que se ha observado que su disminución se asocia con mayores repercusiones neurológicas. Sin embargo, no hay información suficiente y consolidada sobre estas asociaciones.

### 3. JUSTIFICACIÓN

El estudio se realizó con el objetivo de describir la evidencia relacionada con la VFC como factor importante y determinante en los desenlaces neurológicos de los neonatos sometidos a protocolo de hipotermia con EHI. Es importante ya que en nuestro país hasta el momento no se cuenta con mucha información a pesar de ser una patología que tiene alta morbimortalidad, en Colombia se ha descrito hasta un 40% de mortalidad, con un 70% de afectación y alteraciones neurológica secundarias (7).

Los protocolos de hipotermia terapéutica están establecidos en la literatura y en la mayoría de los protocolos de los hospitales los criterios de aplicación son claros, sin embargo, como lo hemos mencionado aún falta estudiar los factores que influyen en el pronóstico neurológico en los neonatos como lo es la VFC. Mediante el monitoreo hemodinámico continuo no invasivo que es una de las herramientas más utilizadas en la atención de los pacientes neonatos, así como la variabilidad de los signos vitales siendo un instrumento económico y que permite la determinación de variables fisiológicas podrían repercutir favorablemente en el pronóstico de estos pacientes (8).

Adicionalmente es importante generar conocimiento en el personal de salud y establecer estrategias y prioridades de manejo en estos pacientes, ya que permite racionalizar recursos en salud, establecer protocolos y programas de rehabilitación con el fin de disminuir la morbimortalidad. Adicionalmente, el tener como determinante la variabilidad de la frecuencia cardíaca en los diferentes protocolos de hipotermia permitiría establecer estrategias tempranas y orientar la evaluación de variables determinantes que generan impacto en la evolución neurológica de estos niños.

En general, la revisión permitió recopilar información para generar hipótesis sobre futuras preguntas de investigación, proponerse ámbitos de estudio que no están suficientemente desarrollados y tener información previa para realizar una revisión sistemática.

## 4. MARCO TEÓRICO

### 4.1. Asfixia perinatal y enfermedad hipóxico-isquémica

La asfixia perinatal es una condición donde se presenta una alteración en el intercambio gaseoso del recién nacido como consecuencia de diferentes noxas, ya sea durante el trabajo de parto, el parto, o los primeros minutos de vida posteriores al nacimiento. La definición de Asfixia perinatal según las guías de ACOG (Colegio americano de obstetricia y ginecología) debe incluir (2):

1. Acidemia metabólica severa o mixta con  $\text{pH} < 7.0$  en muestra de sangre de arteria de cordón umbilical obtenida al momento de nacer o base exceso mayor de 12 mmol/L.
2. Puntaje APGAR 3 o menos que persiste por más de 5 minutos.
3. Secuelas neurológicas neonatales que incluye convulsiones, hipotonía, coma
4. Evidencia de compromiso de múltiples órganos como son: riñón, pulmón, hígado, corazón, intestino.

Como se menciona previamente este puede ocurrir antes, durante o después del parto, dando lugar a una transición circulatoria anormal; la interrupción del flujo sanguíneo placentario es la vía final más común que lleva a la asfixia. Otras condiciones que llevan a la alteración del flujo sanguíneo son las condiciones maternas como la diabetes, hipertensión arterial o preeclampsia que afectan la vasculatura placentaria y el flujo sanguíneo. Factores placentarios como desprendimiento, hemorragia feto-materna o procesos inflamatorios también pueden comprometer el flujo sanguíneo, la corioamnionitis está ligada al compromiso placentario y el cordón umbilical puede comprimirse, como se observa en el prolapso de cordón. Los factores asociados al recién nacido incluyen las malformaciones de la vía aérea que pueden condicionar un inadecuado intercambio gaseoso a nivel pulmonar una vez el flujo placentario cede, y alteraciones a nivel neurológico que llevan a una inadecuada ventilación (2).

Cuando los mecanismos compensatorios se alteran y el flujo cerebral no satisface la demanda, se genera una cascada de proceso bioquímicos, que en última instancia conducen

a la muerte celular si no se genera una intervención oportuna. En el neonato asfixiado el suministro de oxígeno, la glucólisis anaeróbica y el ATP se encuentran disminuidos, generando acumulación de ácido láctico. Adicionalmente hay un fallo de las bombas de membrana, alterando la entrada de sodio y agua a las células, lo que conduce a edema celular, el calcio fluye hacia las células, generando liberación de aminoácidos excitatorios como el glutamato hacia el espacio extracelular, lo que conlleva a una sobreexcitación que conduce a más afluencia de calcio, formando un ciclo toxico que termina en la muerte celular (2, 3).

Los neonatos a término o cercanos al término que por diferentes causas presentan depresión neonatal al nacimiento tienen alto riesgo de sufrir asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica secundaria. La clasificación de la EHI descrita por Sarnat (1976) y modificada por Finner (1985) señala tres estadios, de acuerdo a sus manifestaciones clínicas, leve correspondiendo al estadio I, moderada, estadio II y severo estadio III (Tabla 1).

**Tabla 1.** Estados de la EHI

	Grado I (leve)	Grado II (moderada)	Grado III (severa)
Nivel de conciencia	Hiperalerta e irritable	Letargia	Estupor o coma
Tono muscular	Normal	Hipotonía	Flacidez
Clonus	Presente	Presente	Ausente
Reflejo de Moro	Hiperactivo	Débil, Incompleto	Ausente
Reflejo de succión	Débil	Débil, ausente	Ausente
Reflejo Oculocefálico	Normal	Hiperactivo	Ausente
Reflejo Prehensión	Normal, exagerado	Exagerado	Ausente
Frecuencia cardiaca	Taquicardia	Bradicardia	Variable
Respiración	Regular	Variable	Apneas
Pupilas	Midriasis	Miosis	Variables o fijas
Convulsiones	Ausentes	Frecuentes	Raras
EEG	Normal	Bajo voltaje o período paroxístico	Periódico o isoelectrico

Duración	<24 horas	De 2 a 14 días	Horas a semanas
----------	-----------	----------------	-----------------

Una vez se identifica el evento, se debe iniciar con las medidas pertinentes de reanimación avanzada teniendo en cuenta que se debe contar con personal capacitado (entrenamiento NALS) para llevar un adecuado manejo. Posterior a la estabilización del paciente se debe realizar una toma de gases idealmente durante la primera hora de vida para poder establecer el diagnóstico de asfixia moderada o severa y con ello iniciar el manejo mediante la hipotermia pasiva, ubicando al paciente en una incubadora apagada, evitando que el paciente presente aumento de la temperatura. Una vez se confirma el diagnóstico, se evalúa si cumple con los criterios de inclusión y se inicia el proceso de remisión de los pacientes a centros especializados avalados de acuerdo a estándares de calidad y supervisión por el ente distrital para iniciar el protocolo lo antes posible. (4,6,9). La revisión de factores críticos dentro de estos protocolos de hipotermia permite mejorar los protocolos locales, por lo cual se justifica la realización del estudio presentado en este trabajo.

#### **4.2. Fisiopatología**

La fisiopatología de la asfixia perinatal se presenta en tres fases, en la primera de ellas se presenta una falla energética, con una consecuente despolarización celular y reducción de las reservas de glucosa y fosfatos de alta energía, conllevando acumulación de lactato y fosfato inorgánico, posteriormente llevando a apoptosis celular por necrosis; la segunda fase o periodo de latencia hay una recuperación parcial del metabolismo oxidativo del cerebro, fase que ocurre en las primera 6 horas desde el evento, es el único periodo donde se pueden realizar intervenciones como la hipotermia terapéutica con el fin de disminuir la lesión cerebral; y la tercera fase que ocurre entre las 6 y 15 horas post agresión, donde hay una falla energética que genera activación de una serie de reacciones bioquímicas y moleculares que agravan de forma permanente y produce alteración mitocondrial que se ve reflejado en necrosis y apoptosis de las células neuronales (2).

La interrupción del flujo sanguíneo placentario genera cambios de adaptación en el neonato que implican redistribución del gasto cardiaco y flujo sanguíneo a órganos vitales. La hipoxemia detectada por los quimiorreceptores de la arteria carótida, conlleva a liberación de

catecolaminas, que a su vez genera vasoconstricción y centralización del flujo sanguíneo. La hipoxemia también causa constricción de la vasculatura pulmonar generando disminución del flujo sanguíneo pulmonar, disminución del retorno sanguíneo a la aurícula izquierda y con ello disminuye la presión en esta cavidad e incrementa el cortocircuito de derecha a izquierda a través del foramen oval, que conlleva a la generación de mayor esfuerzo para tratar de llevar la mayor cantidad de sangre oxigenada al organismo; diferentes mecanismos adaptativos dentro de la circulación cerebral van a facilitar este proceso, llevando a una disminución de la resistencia vascular. Cuando la presión arterial sistémica baja lo suficiente, los mecanismos compensatorios fallan, al punto en el que la circulación sanguínea no es la suficiente para mantener un adecuado flujo. El suministro de oxígeno cerebral es reemplazado por la demanda generando lesión cerebral (2,3).

Las consecuencias a nivel cardiovascular tanto del daño primario como de la redistribución del flujo sanguíneo del sistema nervioso central llevan a una disminución de la perfusión miocárdica y con ello isquemia del tejido subendocárdico; teniendo en cuenta las características del corazón neonatal, este más vulnerable a la lesión isquémica debido a la inmadurez de la arquitectura tubular y falta en el desarrollo del cardiomiocito en el acoplamiento de la excitación – contracción (9). Adicionalmente la hipoxia al generar varias vías moleculares conduce a disminución de la contractilidad del miocardio que puede ser o no ser sintomática, esto ocurre en un tercio de los neonatos con asfixia y es la principal causa de infarto de miocardio perinatal. Otras patologías como el síndrome de aspiración meconial pueden estar asociadas a asfixia, y generar una limitación en la disminución normal de las resistencias vasculares pulmonares después del nacimiento y conlleva a hipertensión pulmonar. Las consecuencias fisiológicas incluyen disminución del flujo sanguíneo pulmonar y disfunción del ventrículo derecho debido aumento de la postcarga que conduce a hipotensión sistémica y bajo gasto sistémico (10)

En cuanto a la frecuencia cardíaca, una vez se presenta la hipoxia aguda se genera bradicardia inmediata y esta ira aumentando conforme la acidosis metabólica se genere; la frecuencia cardíaca va a estar mediada por el nervio vago, inervación eferente del sistema parasimpático al corazón. Los quimiorreceptores y barorreceptores arteriales proporcionan la entrada aferente

en el sistema cardiovascular, resultando en un aumento en el impulso parasimpático que media la respuesta de la frecuencia cardíaca. Se cree que la bradicardia como respuesta se inicia por un quimioreflejo; esto se genera por el aumento en la presión arterial, la cual va aumentando gradualmente y se presenta después del rápido descenso de la frecuencia cardíaca, la bradicardia ocurre en respuesta a los cortos episodios de hipoxia fetal. Estudios han mostrado que en corderos denervados hay ausencia en la disminución de la frecuencia cardíaca fetal y no hay aumento de la tensión arterial en el cuerpo carotideo, lo que sugiere que la bradicardia como respuesta esta medida por quimioreflejos (9,10).

### **4.3. Epidemiología**

La encefalopatía hipóxico-isquémica es una de las principales causas de mortalidad en los neonatos y que genera alteraciones a nivel neurológico. La incidencia es de 3-5 casos por 1000 nacimientos en países desarrollados, presentándose principalmente en países con pobres recursos económicos donde la incidencia aumenta a 5-10 por 1000 nacimientos (5). Se estima que aproximadamente veinte por mil recién nacidos requerirán maniobras de reanimación avanzada al momento del nacer, de los cuales solo 1,6 por 1000 desarrollarán signos de EHI en ciudades con bajos índices de tasas de mortalidad (menor a 5 por 1000 RN vivos), pero puede elevarse hasta 12,1 por 1000 en ciudades con altas tasas de mortalidad (mayor a 15) (6,7).

La organización mundial de la salud (OMS) estima que un 25% de los neonatos y un 8% de todas las muertes por debajo de los 5 años en países con pocos recursos presentan asfixia alrededor del nacimiento. En el año 2010, se estimó que 1,15 millones de recién nacidos en el mundo presentaron EHI perinatal; de los cuales un 96% nacieron en países con renta per cápita baja o moderada. Del total de bebés, 287.000 fallecieron, y de los sobrevivientes: 413.000 presentaron alteración del neurodesarrollo, 233.000 sobrevivieron con discapacidad moderada o grave y 181.000 con discapacidad leve (5, 11).

La EHI se asocia a alta mortalidad, 10 a 60% del total de los asfixiados severos pueden tener un desenlace fatal y adicionalmente gran morbilidad dada las secuelas neurológicas que genera a largo plazo (discapacidad a 18 meses); 25% (diferentes grados de parálisis cerebral

y/o secuelas neurosensoriales). La hipotermia terapéutica es una intervención eficaz y segura, ya que logra reducir las secuelas neurológicas en pacientes con EHI moderada a severa en un 20 a 25% con un NNT 6 – 9, incrementa la probabilidad de sobrevida con un IQ normal (RR: 1,31) e incrementa la sobrevida sin secuelas neurológicas en el seguimiento a 6 a 7 años de vida (RR:1,6) (7). En comparación con la normotermia, la hipotermia terapéutica cuando es iniciada en las primeras 6 horas de vida y mantenida la temperatura diana de 33-34,0°C de forma estable durante 72 horas y seguida de un recalentamiento lento, reduce tanto la mortalidad como las tasas de discapacidad mayor y parálisis cerebral a los 18-24 meses, y aumenta la supervivencia con función neurológica normal a esta edad (2).

En Dinamarca, se ha estimado que cada niño con secuelas neurológicas complejas, como las que acontecen tras la agresión hipóxico-isquémica, cuesta al Estado sobre un millón de dólares (800.000 euros) en cuidados de salud, apoyo social y pérdida de productividad a lo largo de la vida. El costo real debe ser muy superior, ya que el costo del cuidado intensivo del periodo neonatal, el impacto sobre ayudas escolares, trastornos de conducta y psiquiátricos del niño, así como el impacto del fracaso escolar, no se han establecido (5). La asfixia al nacimiento y su consecuencia, la encefalopatía neonatal, tiene uno de los índices de AVAD (años de vida ajustados por discapacidad) más altos de todas las enfermedades y AVAC (años de vida ajustados por calidad) más bajos (5, 7).

#### **4.4. Hipotermia terapéutica**

Cuando la asfixia perinatal es moderada o severa, se puede disminuir la mortalidad y las secuelas neurológicas gracias a la inclusión de estos pacientes a Hipotermia Terapéutica Neonatal. Esta estrategia consiste en reducir la temperatura corporal por medio de enfriamiento corporal total con una temperatura objetivo de 33 a 34 grados más o menos 0,5 grados centígrados, iniciando precozmente antes de las 6 horas de vida, y manteniendo el enfriamiento corporal por 72 horas. La hipotermia busca disminuir el metabolismo cerebral disminuyendo la lesión cerebral que se produce en la fase de reperfusión luego del insulto hipóxico isquémico, donde algunas neuronas han sufrido necrosis, otras se encuentran en fallo energético primario con posibilidad de recuperación parcial del metabolismo oxidativo cerebral. Existe ventana terapéutica de 6 horas antes de pasar a una fase de fracaso energético

y muerte celular por apoptosis, donde ya la hipotermia no tendría valor terapéutico. Posterior a las 72 horas de enfriamiento controlado, se inicia la fase de recalentamiento, lento y controlado (entre 6 a 12 horas: más o menos 0,5 grados centígrados por hora), hasta alcanzar los 36 grados centígrados (10,12).

Durante la hipotermia, hay una reducción fisiológica tanto de la frecuencia cardíaca como del gasto cardíaco, a medida que la temperatura baja, el metabolismo igualmente reducido lleva a un descenso en la producción de CO<sub>2</sub>, estos cambios junto con un aumento en la solubilidad del CO<sub>2</sub> la sangre lleva a una caída en la pCO<sub>2</sub>, con efectos que afectan el flujo sanguíneo cerebral, adicionalmente la caída de la pCO<sub>2</sub> puede provocar alcalosis, lo que lleva a un aumento en el riesgo de presentar convulsiones, así mismo la hipotermia puede incrementar el riesgo de inmunoparesia, alteración en la hemostasia, y alteraciones en el metabolismo de la glucosa, todas estas alteraciones dependerán de la gravedad de la hipoxia presentada al nacer (12).

A nivel cardiovascular al disminuir el metabolismo energético, esto lleva a una reducción de las necesidades de oxígeno y gasto cardíaco, además, se enlentece el marcapasos auricular, la capacidad de conducción intracardiaca y el intervalo QT, lo que hace que la FC disminuya 10-14 latidos/minuto por cada grado centígrado que baja la temperatura, entre 33 y 37 grados centígrados, siendo normal una FC de 100 a 110 latidos/minuto, siempre y cuando el paciente no se encuentre en situaciones que alteren la hemodinámica como hipovolemia, estrés, anemia o dolor. Al reducir la FC disminuye la repolarización diastólica y aumenta tanto el tiempo de conducción miocárdica como el periodo refractario, al mismo tiempo que reduce la contribución del sistema nervioso simpático a la FC, esto conlleva a cambios en el ECG como prolongación del intervalo PR, QRS y QT, así como la desviación entre los segmentos QRS y ST conocida como Osborne u onda "J", esta última no ha sido descrita en la etapa neonatal. Durante la terapia de hipotermia neonatal se puede presentar aumento del QTc, sin embargo, este no se ha visto asociado a mayor riesgo de arritmias; este tratamiento también aumenta la contractilidad debido al aumento de la sensibilidad de las miofibrillas al calcio intracelular, sin embargo el aumento concomitante en la duración del potencial de acción y el tiempo que se genera hasta la contracción máxima, junto con aumento en la rigidez del ventrículo izquierdo y tiempo de relajación prolongado, puede resultar en una capacidad

reducida del corazón, esto es más evidente cuando la FC se incrementa durante la hipotermia, lo que resulta en disminución de la contractilidad (10,11,12).

Respecto a la tensión arterial (TA), los estudios no han demostrado un cambio significativo, solo un aumento de hasta 10 mmHg en la presión arterial media durante la fase de enfriamiento. Se debe tener en cuenta que a menos que la hipotensión sea clínicamente significativa, se debe permitir una reducción fisiológica de la FC para maximizar la eficiencia cardíaca y el volumen sistólico durante la hipotermia. Durante la terapia se produce vasoconstricción del sistema venoso que dan como resultado retorno venoso y precarga reducida, sin embargo, a medida que el gasto cardíaco disminuye hay aumento de resistencia vascular periférica (RVP) que mantiene la perfusión cerebral (12).

#### **4.5. Monitoreo y seguimiento neurológico en hipotermia terapéutica**

Durante el tratamiento con hipotermia terapéutica existen formas de monitoreo, entre ellas se utiliza parámetros clínicos, bioquímico sérico, hemodinámicos, monitoreo electroencefalográfico (EEG) e imagenológicos (ecografía cerebral, resonancia magnética cerebral entre el 5 al 7 día cuando el paciente presenta estabilidad, y TAC cerebral en casos que se sospeche urgencia neuroquirúrgica, ya que se prefiere la RNM). Adicionalmente en los últimos años el advenimiento de nuevas formas de neuro monitoreo que ayudan a establecer pronóstico como son la toma de biomarcadores séricos, la espectroscopía y el NIRS. En cuanto a los biomarcadores séricos, como el UCH-L1, IL-6 y Activina A, enolasa no son de uso clínico rutinario y no son de fácil consecución, actualmente la información disponible solo son de estudios pilotos y cohortes pequeñas, sin embargo, los resultados hasta el momento en animales y en humanos son prometedores ya que detectarían rápidamente los pacientes con EHI secundarios a asfixia perinatal, y serían una posible herramienta útil, ya que se estima que los marcadores clínicos actuales en aproximadamente un 15 a 20% de los casos clasificarían de manera errónea a los pacientes como EHI leve y por esto no se les ofrecería un adecuado manejo y empeoraría el pronóstico a largo plazo (1,7,8).

Adicionalmente la VFC puede ser un biomarcador en la EHI. Esta se refiere a cambios constantes en el intervalo de tiempo entre los latidos cardiacos, y está regulado tanto por el sistema simpático como parasimpático. La activación simpática desencadena un aumento en la frecuencia cardiaca a través de la liberación de noradrenalina en las células marcapaso del nodo sinoauricular y la activación parasimpática lleva a una disminución de la frecuencia cardiaca mediante la liberación de acetilcolina (13). Los cambios que se presentan en la VFC pueden ser indicadores de neuroinflamación y puede ocurrir en diferentes condiciones patológicas como sepsis neonatal, asfixia aguda y diferentes formas de lesión cerebral aguda como traumas. Al existir una disfunción del sistema nervioso central autónomo en estos pacientes varias investigaciones han demostrado que la medición de la VFC puede ser una herramienta útil para estimar la gravedad de la lesión en neonatos, así mismo varios estudios han propuesto que una reducción en la VFC se asocia con aumento en la movilidad y mortalidad (13).

En cuanto a la frecuencia cardiaca, uno de los parámetros no invasivos más utilizados para la valoración de la actividad cardiaca, es su variabilidad. La VFC es una medida de monitorización no invasiva que evalúa las fluctuaciones normales de la FC, es decir, la magnitud de la variación en el tiempo entre sucesivos latidos cardiacos, que son guiados por el sistema nervioso autónomo con el equilibrio del sistema simpático y parasimpático, de acuerdo a la situación fisiológica o patológica en que se encuentre el recién nacido. Hay varias formas de obtener los datos de la VFC, una es por medio de los intervalos R-R del ECG que se realiza simultáneamente con el estudio neurológico de telemetría y otra es por medio de equipos médicos como el HeRO monitor (Medical Predictive Science Corporation) creado en la Universidad de Virginia (USA) que analiza las ondas electrocardiográficas y señales de la FC tomadas del monitor estándar de la unidad y son analizadas por medio de un algoritmo matemático validado sobre regresión logística (14,15). Los índices de baja y alta frecuencia son parámetros utilizados para correlacionar la actividad simpática y parasimpática del sistema nervioso, se cree que la disminución de la variabilidad refleja una disminución en la entrada del nodo sinoatrial como resultado de la lesión cerebral (15,16).

Hasta la fecha son pocos los estudios que se han realizado para observar la VFC en neonatos sometidos a hipotermia, pero se ha visto que por cada 1°C que aumente la temperatura la FC aumenta 9.2 lpm, adicionalmente durante el recalentamiento la presión arterial disminuye y la FC aumenta gradualmente, estos cambios durante el recalentamiento dependerán de la severidad de la EHI. Los estudios han evidenciado que los neonatos con EHI que tienden a tener la VFC disminuida tienen un peor pronóstico neurológico, que aquellos que tienen una VFC aumentada. (14,15,16).

Respecto al estudio con imágenes, la ecografía transfontanelar es el primer estudio que se realiza, dada su disponibilidad y accesibilidad mientras el paciente se encuentra en la hipotermia, esta permite descartar otras patologías, así como orientar en qué momento se produjo el daño hipóxico isquémico; sin embargo, la resonancia magnética (RM) cerebral es el estudio de elección ya que a diferencia de la ecografía permite una mejor visualización, localización, extensión y gravedad de las lesiones. Este estudio se realiza entre el 5 y 7 día de vida, una vez el neonato haya terminado el protocolo de hipotermia y se encuentra clínicamente estable. (1,17,18).

El EEG es el estudio de elección para estos pacientes, predice muerte o discapacidad desde las 6 horas de vida en niños no tratados con hipotermia. La capacidad predictiva en los niños tratados con hipotermia es mucho menor, sin embargo, la hipotermia altera la capacidad predictiva del EEG, de manera que, ante un EEG alterado, hasta las 48 horas de vida no se obtienen probabilidades postprueba positiva similares entre pacientes tratados y no tratados con hipotermia. La probabilidad postprueba se alcanza a las 48 horas en niños con hipotermia. Para predecir muerte o discapacidad, la efectividad diagnóstica del EEG es máxima a las 36 y 48 horas de vida. (1,12,18)

En cuanto a parálisis cerebral el EEG es predictivo en las primeras 6 horas de vida en pacientes tratados y no tratados con hipotermia. La máxima diferencia entre la probabilidad preprueba y postprueba se alcanza a las 48 horas de vida en los niños tratados con hipotermia. Se recomienda el empleo del EEG como herramienta pronóstica de muerte o discapacidad grave en el RN con EHI a partir de las 6 horas de vida. Este valor pronóstico en horas de vida está retrasado en RN tratados con hipotermia, frente a los no tratados: el máximo valor se

obtuvo a las 24 horas en niños no tratados con hipotermia (probabilidad postprueba para muerte/discapacidad de 97,5%, IC 95% 93,3 a 99,1%) y a las 48 horas en niños tratados con hipotermia (probabilidades postprueba de 96,9%, IC 95% 81,7 a 99,6%) (1).

En cuanto a la RNM cerebral la evidencia reporta un valor pronóstico del desenlace combinado de muerte/discapacidad, así como para muerte en diferentes edades durante el primer mes de vida del recién nacido, tanto en neonatos con EHI tratados o no tratados con hipotermia. No se han encontrado estudios que valoren de manera aislada la epilepsia. En el recién nacido con EHI tratado o no con hipotermia terapéutica se recomienda realizar una RM cerebral entre los 8-30 días para establecer el pronóstico de muerte o discapacidad grave (1).

EL NIRS espectroscopia cercana del espectro infrarrojo, u oximetría cerebral es una técnica de monitoreo no invasiva, descrita hace más de 25 años, sin embargo, durante la última década es que alcanzado importancia, esta al igual que la pulsoximetría de la saturación arterial periférica, se mide por espectrometría, los datos son recogidos cada 10 segundos, y a diferencia de la pulsoximetría que solamente capta la señal pulsátil de las arterias, la oximetría cerebral mide tanto las señales pulsátiles como las no pulsátiles, es decir que mide la saturación tanto de la sangre arterial, venosa y tejido cerebral. Los sensores se colocan en la frente del paciente, ambos en la línea media, evitando el seno sagital superior, la zona que se monitoriza en la región perfundida por las arterias cerebrales media y anterior. Mediante esta técnica se mide la diferencia del O<sub>2</sub> entregado – O<sub>2</sub> extraído, representando un promedio de oxigenación tisular, venosa, arterial y capilar; midiendo oxigenación (entrega de oxígeno) en tiempo real, así como las fluctuaciones en fracción de O<sub>2</sub>, que representa el porcentaje de O<sub>2</sub> extraído por los tejidos. Esta técnica permite reconocer como es la oxigenación tisular cerebral y esplénica, considerando un monitoreo que permite adelantarse a las complicaciones y realizar intervenciones más oportunas. Se ha demostrado que cuando su valor esta alterado o su tendencia baja de un 25% respecto a su línea base o su valor es menor del 40 % existe alta probabilidad de un mal desenlace a nivel neurológico, El valor predictivo positivo individual para daño neurológico del NIRS, EEG y RNM Cerebral puede mejorarse significativamente combinando estas técnicas (19).

## 5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la extensión, variedad y naturaleza de la evidencia alrededor del pronóstico neurológico según la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con Encefalopatía Hipóxico Isquémica sometidos a protocolo de hipotermia?

Se establece una pregunta de investigación delimitada como población, fenómeno de interés y posibles desenlaces (PFO)

**Tabla 2.** Pregunta PFO

Population	Recién nacidos mayores de 1800gr con ingreso a Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN) antes de las primeras 6 horas de vida con sospecha de asfixia perinatal moderada a severa sometidos a protocolo de hipotermia*
Factors	Paciente con disminución de variabilidad cardiaca (RR de ondas cardíacas)
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SARNAT: Escala de evaluación neurológica que se realiza al ingreso del protocolo de hipotermia para evaluar el estado neurológico del recién nacido en las esferas de estado de conciencia, tono, reflejos y signos vitales</li> <li>- Telemetría presencia de actividad eléctrica anormal</li> <li>- Ecografía Cerebral presencia de alteraciones morfológicas, resistencias vasculares</li> <li>- Resonancia Magnética Cerebral presencia de malformaciones que no son identificadas con ecografía</li> <li>- Resonancia Magnética Cerebral con espectroscopia para medir alteraciones bioquímicas</li> </ul>
Contexto	- Se realizará una revisión global de la literatura incluyendo estudios clínicos, de práctica clínica, estudios de casos y de cualquier país.

\*Estos pacientes para ser admitidos al protocolo de hipotermia deben cumplir con alguno de los siguientes criterios:

cumplan los siguientes criterios:

- Recién nacido mayor o igual a 36 semanas de gestación y al menos uno de los siguientes:
- Historia de evento agudo perinatal (desprendimiento de placenta o prolapso de cordón)
- Calificación de APGAR menor o igual a 5 a los 10 minutos
- Resucitación continua, incluida intubación endotraqueal o máscara de ventilación a 10 minutos después del nacimiento.
- pH del cordón umbilical o pH arterial menor de 7.00 en la primera hora o déficit de bases menor o igual a -16 mmol/L en la muestra de sangre del cordón umbilical o de cualquier muestra de sangre dentro de los primeros 60 minutos del nacimiento.
- Presencia de anomalía neurológica, que consiste en estado alterado de conciencia (letargo, estupor o coma) y al menos uno de los siguientes:
- Hipotonía.
- Reflejos anormales incluyendo motor ocular común o anomalías pupilares.
- Ausencia o succión débil. Convulsiones clínicas

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1. Objetivo general**

Describir la evidencia en relación al impacto de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en términos de desenlaces neurológicos medidos por escalas neurológicas, electroencefalografía e imágenes cerebrales en neonatos con EHI sometidos a protocolo de hipotermia terapéutica.

### **6.2. Objetivos específicos**

- Describir la población de los estudios en recién nacidos con EHI
- Describir los protocolos de hipotermia usados en los estudios y los principales criterios de evaluación de estos en términos de eficacia/efectividad en desenlaces neurológicos
- Describir los hallazgos neurológicos de pacientes sometidos a protocolo de hipotermia por medio de imágenes cerebrales, videotelemedicina y escalas neurológicas.
- Describir el comportamiento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el pronóstico neurológico en pacientes con EHI sometidos a protocolo de hipotermia según la literatura.

## 7. METODOLOGÍA

### 7.1. Tipo de estudio

Revisión sistemática de alcance – Scoping review, siguiendo las recomendaciones de acuerdo con el estudio de Munn de 2018, donde se establece cuando es más apropiado la realización de este tipo de revisiones vs la revisión sistemática de la literatura. Se partió de una pregunta que incluía población, factor a evaluar, posibles desenlaces y un contexto de literatura validada por médicos expertos en el tema entre neonatólogos, pediatras de Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal, neuropediatras y epidemiólogos mediante una consulta informal. Las limitaciones de la búsqueda se manejaron de la siguiente manera: con restricción de fecha así: desde Enero/2000 hasta Febrero/2021 y con restricción a estudios realizados en idioma inglés y español, con población humana y en población neonatal.

### 7.2. Criterios de elegibilidad:

Se consideraron los siguientes criterios:

#### 7.2.1. Criterios de inclusión:

- Estudios en pacientes neonatos con diagnóstico de EHI sometidos a protocolo de manejo con hipotermia
- Estudios que incluyeran el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante el protocolo de hipotermia y se asociaran después con el desenlace neurológico.
- Estudios que evaluaran los desenlaces en cuanto a hallazgos en RMN de cerebro y de videotelemedicina o electroencefalograma (EEG), pronóstico neurológico y efectos secundarios al protocolo usado.

- Revisiones sistemáticas o meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados en Fase III en adelante, estudios de cohortes, estudios corte transversal, estudios de casos y controles y estudios de series de casos.

#### 7.2.2. *Criterios de exclusión:*

- Aquellos estudios que cumplían los criterios de inclusión, pero cuya información de datos era insuficiente.
- Estudios en modelos animales

### **7.3. Estrategia de búsqueda:**

La estrategia de búsqueda se llevó a cabo por medio de una búsqueda sistemática (hasta febrero de 2021) en las siguientes bases de datos MEDLINE (plataforma Ovid: Incluyendo repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update), EMBASE, TripDatabase, Epistemónicos, Biblioteca Virtual de la Salud (BVS) en donde se involucra LILASC, BIREME, Scielo e IBECs y Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma Wiley). Se utilizaron los términos MeSH, Emtree y DeCS relacionados con Encefalopatía Hipóxico Isquémica, Hipotermia Terapéutica, Variabilidad Frecuencia Cardíaca. Se adelantó una búsqueda de “bola de nieve” de los ensayos clínicos citados por guías de expertos y protocolos de manejo institucionales de Encefalopatía Hipóxico Isquémica. Se utilizaron los filtros para revisiones sistemáticas establecidos por la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Adicionalmente, se realizaron búsquedas de literatura gris a través de OpenGrey, Google académico y repositorio de la Biblioteca de Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario y consultas a expertos clínicos.

- MEDLINE

	Neonatos	Hipotermia/variabilidad cardíaca	Salud
<b>Lenguaje controlado</b>	"Newly born" "Neonate" "Perinatal asphyxia" "Asphyxia Neonatorum" "hypoxic-ischemic encephalopathy" "Hypoxia, Brain" "neonatal intensive care unit"	"Hypothermia, Induced" "Therapeutic Hypothermia" "temperature" "Heart rate variability" "Heart Rate variation"	"SARNAT scale" "Telemetry" "Electroencephalogram" "Transfontanellar ultrasound" "Cerebral Nuclear magnetic Resonance" "Spectroscopy" "Neurological prognosis" OR "Seizures"
<b>Texto libre</b>	Newly born Neonate Perinatal asphyxia Asphyxia neonatorum Hypoxic-ischemic encephalopathy Hypoxia, Brain Neonatal intensive care unit	Hypothermia induced Therapeutic hypothermia Temperature Heart rate variability Heart rate variation	Health Medical Physical health Mental health Occupational health
<b>Filtros</b>	("Newly born" OR "Neonate") AND ("Perinatal asphyxia" OR "Asphyxia Neonatorum" OR "hypoxic-ischemic encephalopathy" OR "Hypoxia, Brain") AND ("neonatal intensive care unit")	("Hypothermia, Induced" OR "Therapeutic Hypothermia" OR "temperature") AND ("Heart rate variability" OR Heart Rate variation")	("SARNAT scale" OR "Telemetry" OR "Electroencephalogram" OR "Transfontanellar ultrasound" OR "Cerebral Nuclear magnetic Resonance" OR "Spectroscopy" OR "Neurological prognosis" OR "Seizures").

- EMBASE

	Neonatos	Hipotermia/variabilidad cardíaca	Salud
<b>Lenguaje controlado</b>	"Newly born" "Neonate" "Perinatal asphyxia" "Asphyxia Neonatorum" "hypoxic-ischemic encephalopathy" "Hypoxia, Brain" "neonatal intensive care unit"	"Hypothermia, Induced" "Therapeutic Hypothermia" "temperature" "Heart rate variability" "Heart Rate variation"	"SARNAT scale" "Telemetry" "Electroencephalogram" "Transfontanellar ultrasound" "Cerebral Nuclear magnetic Resonance" "Spectroscopy" "Neurological prognosis" OR "Seizures"
<b>Texto libre</b>	Newly born Neonate Perinatal asphyxia Asphyxia neonatorum Hypoxic-ischemic encephalopathy Hypoxia, Brain Neonatal intensive care unit	Hypothermia induced Therapeutic hypothermia Temperature Heart rate variability Heart rate variation	Health Medical Physical health Mental health Occupational health
<b>Filtros</b>	("Newly born" OR "Neonate") AND ("Perinatal asphyxia" OR "Asphyxia Neonatorum" OR "hypoxic-ischemic encephalopathy" OR "Hypoxia, Brain") AND ("neonatal intensive care unit")	("Hypothermia, Induced" OR "Therapeutic Hypothermia" OR "temperature") AND ("Heart rate variability" OR Heart Rate variation")	("SARNAT scale" OR "Telemetry" OR "Electroencephalogram" OR "Transfontanellar ultrasound" OR "Cerebral Nuclear magnetic Resonance" OR "Spectroscopy" OR "Neurological prognosis" OR "Seizures").

- Biblioteca virtual de salud

	Neonatos	Hipotermia/variabilidad cardíaca	Salud
<b>Lenguaje controlado</b>	Recién nacido Neonato Asfixia perinatal Asfixia neonatal Encefalopatía hipóxico-isquémica Hipoxia cerebral Unidad de cuidado intensivo neonatal)	Hipotermia inducida Hipotermia terapéutica Temperatura Variabilidad de la frecuencia cardíaca Variación de la frecuencia cardíaca	Escala de SARNAT Telemetría Encefalograma Ecografía transfontanelar Resonancia magnética nuclear Espectroscopia Pronóstico neurológico Convulsiones
<b>Texto libre</b>	Recién nacido Neonato Asfixia perinatal Asfixia neonatal Encefalopatía hipóxico-isquémica Hipoxia cerebral Unidad de cuidado intensivo neonatal)	Hipotermia inducida Hipotermia terapéutica Temperatura Variabilidad de la frecuencia cardíaca Variación de la frecuencia cardíaca	Escala de SARNAT Telemetría Encefalograma Ecografía transfontanelar Resonancia magnética nuclear Espectroscopia Pronóstico neurológico Convulsiones
<b>Filtros</b>	(Recién nacido O Neonato) Y (Asfixia perinatal O Asfixia neonatal O Encefalopatía hipóxico-isquémica O Hipoxia cerebral O Unidad de cuidado intensivo neonatal)	(Hipotermia inducida O Hipotermia terapéutica O Temperatura) Y (Variabilidad de la frecuencia cardíaca O Variación de la frecuencia cardíaca)	(escala de SARNAT O telemetría O encefalograma O Ecografía transfontanelar O Resonancia magnética nuclear O Espectroscopia O Pronóstico neurológico O Convulsiones)

- Literatura gris

	Neonatos	Hipotermia/variabilidad cardíaca	Salud
<b>Lenguaje controlado</b>	Recién nacido Neonato Asfixia perinatal Asfixia neonatal Encefalopatía hipóxico-isquémica Hipoxia cerebral Unidad de cuidado intensivo neonatal)	Hipotermia inducida Hipotermia terapéutica Temperatura Variabilidad de la frecuencia cardíaca Variación de la frecuencia cardíaca	Escala de SARNAT Telemetría Encefalograma Ecografía transfontanelar Resonancia magnética nuclear Espectroscopia Pronóstico neurológico Convulsiones
<b>Texto libre</b>	Recién nacido Neonato Asfixia perinatal Asfixia neonatal Encefalopatía hipóxico-isquémica Hipoxia cerebral Unidad de cuidado intensivo neonatal)	Hipotermia inducida Hipotermia terapéutica Temperatura Variabilidad de la frecuencia cardíaca Variación de la frecuencia cardíaca	Escala de SARNAT Telemetría Encefalograma Ecografía transfontanelar Resonancia magnética nuclear Espectroscopia Pronóstico neurológico Convulsiones

#### **7.4. Selección y clasificación de los estudios**

Se revisó la literatura encontrada, clasificándola en “pertinente o no pertinente”, a partir de la información del título y del resumen del artículo. Esta clasificación actuaría como tamización inicial o primer filtro para la selección de los artículos de la colección que definitivamente pasarán a incluirse en la revisión sistemática. Posteriormente, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, describiéndose claramente este proceso junto con el mecanismo de detección y eliminación de estudios duplicados. El autor revisor extrajo los datos de los estudios incluidos y un segundo autor realizó una revisión de los datos extraídos de forma independiente y sin comentarlos con el primer autor (i.e., para así disminuir sesgos). Las diferencias de extracción fueron resueltas por discusión entre los revisores y en caso de no ser posible la resolución, un tercer par decidió.

#### **7.5. Definición de variables de estudio**

Las variables están clasificadas de acuerdo con sus características operacionales (Anexo 1).

#### **7.6. Extracción de datos**

La extracción de resultados se realizó teniendo en cuenta datos relevantes para informar el objetivo y las preguntas de la revisión del alcance. Se realizó una extracción de datos por medio de una hoja de recolección de datos y un autor revisor extrajo los datos de los estudios incluidos, por medio de una lectura crítica y obtención de la información necesaria de cada uno de los artículos seleccionados para completar la tabla con las variables. Un autor adicional realizó la extracción de datos y de forma independiente, en caso de diferencias se realizó un acuerdo conjunto.

## 7.7 Sesgos

- Sesgo de Publicación:

Para la eliminación de este sesgo se realizó la búsqueda en bases de datos de literatura gris y también se incluyeron aquellos estudios no publicados en las bases de datos electrónicas.

## **8. ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki – 64<sup>a</sup> Asamblea General, Fortaleza, Brasil, Octubre 2013.

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría sin riesgo, según el artículo 11 de esta resolución, debido a que es un estudio secundario.

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

## 9. RESULTADOS

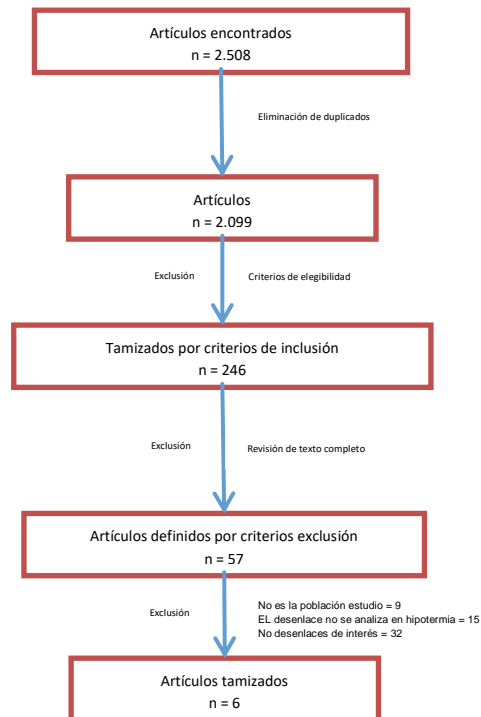
Utilizando la estrategia búsqueda planteada, un total 2.508 artículos en las bases de datos (MEDLINE, EMBASE, Biblioteca Virtual de la Salud, Cochrane y búsqueda de literatura gris). La búsqueda de MEDLINE se realizó por medio de la plataforma OVID y la búsqueda de literatura gris se realizó mediante Google scholar y open gray. Los resultados de la búsqueda por cada plataforma fueron:

**Tabla 3.** Artículos encontrados

<b>Base de datos</b>	<b>n artículos</b>
OVID	350
EMBASE	1.207
BVS	591
Cochrane	3
Literatura gris	357

De estos, 409 estudios correspondían a duplicados, realizando una revisión del título y resumen en 2.099 artículos. Posterior a esta revisión, 1.853 estudios fueron descartados debido a que no cumplían con los criterios de inclusión (Figura 3).

**Figura 1.** PRISMA de la revisión sistemática exploratoria



Los estudios incluidos se describen en la tabla 4.

**Tabla 4.** Artículos incluidos

Primer autor	Título	Año	País	Tipo de estudio	n
Vezoulis A (16)	The effect of therapeutic hypothermia on heart rate variability	2017	Estados Unidos	Corte transversal	16
Vergales B (13)	Depressed Heart Rate Variability is Associated with Abnormal EEG, MRI, and Death in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy	2014	Estados Unidos	Corte transversal	67
Metzler M (20)	Pattern of brain injury and depressed heart rate variability in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy	2017	Estados Unidos	Estudio prospectivo observacional	74
Goulding R (21)	Heart rate variability in hypoxic ischemic encephalopathy during therapeutic hypothermia	2016	Irlanda	Corte transversal	118
Goulding R (22)	Heart rate variability in hypoxic ischemic encephalopathy: correlation with EEG grade and 2-y neurodevelopmental outcome	2014	Irlanda	Estudio retrospectivo observacional	61

Massaro AN (23)	Heart rate variability in encephalopathic newborns during and after therapeutic hypothermia	2016	Estados Unidos	Casos y controles	20
-----------------	---	------	----------------	-------------------	----

Se aprecia que todos los estudios son de países desarrollados, la mayoría de ellos con metodologías descriptivas pocos tamaños de muestra y solo un estudio observacional analítico, no se ha estudiado en el marco de estudios clínicos.

La revisión exploratoria evidencia que aún faltan estudios sobre la evaluación de la variabilidad cardíaca durante los protocolos de hipotermia en pacientes con EHI.

La población incluida en los estudios fueron neonatos nacidos a término o pretérmino tardío con diagnóstico de asfixia perinatal y que fueron sometidos a protocolo de hipotermia, el peso de los neonatos estuvo alrededor de 1830 y 3384 gr, se aprecia que el APGAR mejoraba después del minuto 5 con medidas de soporte y los pacientes en la mayoría de los estudios fueron clasificados por medio de la escala de Sarnat donde gran parte de los pacientes se encontraban con EHI moderada.

**Tabla 5.** Población de los estudios

Primer autor	Año	n	Semanas de gestación	Peso al nacer	Apgar (1 - 5 - 10 min)	Encefalopatía % o n pacientes (Leve /Moderada/Severa)	Género (Masculino %o Razón)
Vezoulis A (16)	2017	16	Desenlace neurológico favorable: 38,1 semanas Desenlace neurológico no favorable: 38,4 semanas	NR	Desenlace neurológico favorable: NR- 3,5 – 4 Desenlace neurológico no favorable: NR- 4,5 – 5	Desenlace neurológico favorable 0%/88%/12% Desenlace neurológico no favorable: 0%/75%/25%	Desenlace neurológico favorable: 63% Desenlace neurológico no favorable: 63%
Vergales B (13)	2014	67	38.4 semanas DE 1.4	3.236 gr DE 511	NR	NR	NR
Metzler M (20)	2017	74	38,7 semanas DE 1,5	3.300gr DE 0,7	1 min: 1 5 min: 3 10 min: 5	Moderada: 74% Severa: 26%	50%
Goulding R (21)	2016	118	40 semanas Rango 39 a 41	3350gr Rango 3090 a 3750	1 min: 4 5 min: 6	Leves: n: 22 Moderada: n: 9 Severa: n: 13	Razón 26/18
Goulding R (22)	2014	61	39 semanas Rango 36 a 42	3384gr Rango 1830 a 5040	NR	NR	Razón/18

Massaro AN (23)	2016	20	Desenlace neurológico favorable: 38,5 semanas DE 0,6 Desenlace neurológico no favorable: 38,9 semanas DE 0,4	Desenlace neurológico favorable: 3330gr DE 0,29 Desenlace neurológico no favorable: 3630gr DE 0,15	Desenlace neurológico favorable: 2-5-6,5 Desenlace neurológico no favorable: 0-1-3	Desenlace neurológico favorable: NR/9/1 Desenlace neurológico no favorable: NR/2/8	Desenlace neurológico favorable: n: 4 Desenlace neurológico no favorable: n: 7
-----------------	------	----	---	---	---	---	---

En general los protocolos de hipotermia utilizados y descritos en los diferentes estudios, tenían en cuenta los mismos criterios de inclusión y exclusión para el protocolo, manejaban iguales parámetros de temperatura y tiempos de aplicación del protocolo. Así mismo la realización de estudio neurofisiológicos e imagenológicos hacen parte de los diferentes protocolos evaluados, y se relacionaron con resultados neurológicos desfavorables en pacientes sometidos a dicho protocolo. En la tabla 6 se describen los hallazgos con relación al protocolo usado y los desenlaces:

**Tabla 6.** Protocolos de hipotermia usados y resultados neurológicos:

Primer autor	Año	Protocolo hipotermia	Desenlaces neurológicos evaluados	Resultados neurológicos post Protocolo hipotermia
Vezoulis A (16)	2017	Todos los recién nacidos se sometieron a un protocolo estándar de hipotermia corporal que incluye 72 horas de hipotermia leve a 33.5°C, monitorización continua de EEG y al menos una imagen de resonancia magnética cerebral en los primeros 14 días de vida.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Imágenes</li> <li>- EGG</li> <li>- Convulsiones</li> </ul>	<p>Se obtuvieron recién nacidos con resultado neurológico favorable (sin convulsiones, EEG normal evaluado a las 96 h, RNM cerebral sin lesiones y puntuaciones normales del desarrollo neurológico a los 18 a 24 meses). Se emparejaron con grupo de recién nacidos con resultados neurológicos desfavorables.</p> <p>El grupo con desenlace desfavorable recibió más medicación antiepiléptica, y evidencio signos de disfunción cerebral en EEG que en algunos de los casos mejoro a las 48 horas de vida y normalizo a las 96 horas, sin embargo, algunos recién nacidos persistían con signos de alteración grave en EEG a las 96 horas.</p>

				No se evidencio lesión estructural en el cerebro en los estudios imagenológicos.
Vergales B (13)	2014	<p>El protocolo de hipotermia se realizó mediante manta térmica con una temperatura esofágica objetivo de 33 a 33,5 ° C durante 72 horas, seguido de un recalentamiento sin de 0,5 ° C por hora.</p> <p>Dentro del protocolo se inicia monitoreo EEG a las 24 horas de vida con un monitoreo continuo hasta la fase del recalentamiento. Adicionalmente se realizó estudio de RNM cerebral a los 7 días de vida.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Imágenes</li> <li>- EGG</li> </ul>	<p>Los resultados de EEG iniciados posteriores a las 24 horas de vida se interpretaron como normal (5), leve (19), moderada (13) y severa (30), los EEG tardíos (posteriores a las 96 horas) realizado en 47 neonatos se interpretaron como normal (9), leve (22), moderado (9) y grave (7).</p> <p>Los estudios de RNM cerebral se interpretaron como normal (37), cambios asociados a encefalopatía hipóxico isquémica leves (4), moderados (9) y severos (12).</p>
Metzler M (20)	2017	<p>El protocolo de hipotermia se realizó mediante manta térmica con manteniendo temperatura objetivo de 33 a 33,5 ° C durante 72 horas, seguido de un recalentamiento sin de 0,5 ° C por hora.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Imágenes</li> </ul>	<p>Los pacientes sometidos a RNM cerebral se clasificaron según el grado de lesión: sin lesión (G0), lesión cortical pura/ sustancia blanca (G1), patrón mixto / lesión basal leve lesión (G2), patrón basal predominante o lesión global (G3).</p> <p>Los resultados evidenciaron que 46% no tuvieron lesiones, 14% eran G1, 8% G2 y 20% G3 el 12% de los pacientes fallecieron.</p>
Goulding R (21)	2016	NR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EEG</li> </ul>	<p>Los registros de EEG se clasificaron en diferentes grados leve (normal, levemente anormal), moderado (moderadamente anormal) 0 severo (severamente anormal o inactivo).</p> <p>Obteniendo los siguientes resultados leve (22), moderado (9), severa (13)</p>
Goulding R (22)	2014	NR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EEG</li> <li>- Desarrollo Neurológico</li> </ul>	<p>Se realizaron EEG a las 12-48 h de vida en pacientes encefalopáticos. Los EEG se</p>

				<p>clasificaron (normal, leve, moderado y severo). El resultado del desarrollo neurológico fue evaluado a los 2 años. Entre los resultados que obtuvieron 6 fueron normales, 16 leves, 5 moderados y 9 severos.</p> <p>Respecto al desarrollo neurológico 6 pacientes tenían parálisis cerebral, 6 con retraso global del neurodesarrollo, 1 con retraso en el desarrollo motor grueso, y 1 con alteración del lenguaje.</p>
Massaro AN (23)	2016	Se aplicó el protocolo de hipotermia, realizando enfriamiento mediante manta, durante un periodo de 72 horas seguido de un periodo de recalentamiento de 6 horas.	- Encefalopatía	<p>Los pacientes fueron divididos en dos grupos, evento adverso vs favorable Según los hallazgos en EEG y se clasificaron los pacientes en moderado y severo.</p> <p>Desenlace neurológico favorable: NR/9/1 Desenlace neurológico no favorable: NR/2/8</p>

En los estudios se evidencia una posible asociación de la VFC y los desenlaces neurológicos, sin embargo, ninguno es conclusivo dada la metodología propuesta del estudio y los hallazgos encontrados y fueron encontradas mediciones de asociación como el OR en un solo estudio. Adicionalmente, la medición del efecto de la VFC no es el mismo en todos los estudios por lo tanto no se pudieron establecer mediciones globales de los efectos. A continuación, se resume los hallazgos de los análisis por estudio incluido:

**Tabla 7.** Asociaciones de la VFC con los desenlaces neurológicos:

Primer autor	Año	Resultados
Vezoulis A (16)	2017	<p>Para los recién nacidos con resultados favorables, hubo una diferencia estadística significativa entre los tres puntos de tiempo (24, 48 y 96 h) en todas las medidas de VFC en el dominio de tiempo y frecuencia, con una disminución del intervalo (media NN) Po0.04, aumento de la desviación estándar del intervalo NN (SDNN) Po0.05, mayor el índice triangular del intervalo NN (TINN) Po0.01 y mayor poder espectral en todos tres bandas.</p> <p>Para los recién nacidos con resultados desfavorables, no hubo un efecto estadístico significativo del tiempo en cualquier dominio de tiempo o</p>

		frecuencia medidas de VFC. Hubo un efecto significativo de la temperatura en FC (Po0.01) e intervalo NN medio (P = 0.04) pero no en ninguna otra medida.
Vergales B (13)	2014	<p>La VFC disminuida se asoció significativamente con resultados adversos de muerte o alteraciones de moderadas a graves en el electroencefalograma o la resonancia magnética. En las primeras 24 horas, el odds ratio (OR) de uno o más resultados adversos por cada disminución de 10 milisegundos en la VFC fue de 3,19 (IC del 95%, 1,3 a 7,8; p = 0,01). La VFC mejoró con el tiempo, pero la VFC fue baja y significativamente asociada con resultados adversos los días 4 a 7 (OR, 2,72; IC, 1,32-5,61; p &lt;0,01).</p> <p>Por lo anterior, la monitorización de la VFC, que se refleja en el índice característico de la frecuencia cardíaca, puede proporcionar información complementaria útil sobre la gravedad de la lesión cerebral en bebés con EHI y mayor variabilidad podría asociarse con mejor pronóstico neurológico.</p>
Metzler M (20)	2017	<p>Se analizaron los datos de 74 neonatos y el patrón de lesión cerebral se asoció significativamente con grado de supresión de la VFC. Específicamente, se observaron asociaciones negativas entre patrón de lesión cerebral y RMSS (estimación -0,224, SE 0,082, p = 0,006), raíz cuadrada media en escalas de tiempo corto y largo – RMSL (estimación -0,189, SE 0,082, p = 0,021) y potencia LF (estimación -0,044, SE 0,016, p = 0,006).</p> <p>El grado de depresión de la VFC está relacionado con el patrón de lesión cerebral, por lo que el monitoreo de la VFC puede proporcionar información sobre el patrón de lesión cerebral. Después de ajustar por covariables, hubo una asociación negativa significativa entre el patrón de lesión cerebral y la potencia relativa de LF (estimación - 0,044, SE 0,016, p = 0,006).</p>
Goulding R (21)	2016	<p>Se realizó videoelectroencefalografía (EEG) multicanal y electrocardiografía de recién nacidos a término con EHI, reclutados antes (grupo pre-TH) y tras (grupo TH) evaluados a las 6-72 h después del nacimiento. La gravedad de la EHI se calificó utilizando EEG. Las características de la VFC investigadas incluyen: media (Media NN), desviación estándar (SDNN), interpolación triangular (TINN), alta frecuencia (HF), baja frecuencia (LF), muy baja frecuencia (VLF) y relación LF / HF.</p> <p>Se evaluaron 118 neonatos (pre-TH: n = 44, TH: n = 74). La mayoría de las características de VFC disminuyó al aumentar el grado de EEG. Los recién nacidos con EHI moderada sometidos a HT tenían características de VFC significativamente diferentes en comparación con el grupo pre-TH (HF: p = 0.016, relación LF / HF: p = 0,006). En el grupo pre-TH, la relación LF / HF fue significativamente diferente entre moderada y EHI grave (p = 0,002). En el grupo TH, se observaron diferencias significativas entre moderada y EHI severa para SDNN: p = 0.020, TINN: p = 0.005, VLF: p = 0.029, LF: p = 0.010 y HF: p = 0,006. El componente HF de la VFC aumenta en recién nacidos con EHI moderada sometidos a TH.</p>
Goulding R (22)	2014	<p>La VFC se asoció significativamente con la gravedad de la EHI (P &lt;0.05): desviación estándar del intervalo NN (SDNN) (r = -0.62), interpolación triangular del histograma de intervalo NN (TINN) (r = -0,65), intervalo NN medio (r = -0,48) y la frecuencia muy baja (VLF) (r = -0,60), baja frecuencia (LF) (r = -0,67) y componentes de alta frecuencia (HF) del intervalo NN (r = -0.60). SDNN a las 24 y 48 h se asociaron significativamente (P &lt;0,05) con resultado del desarrollo neurológico (r = -0,41 y -0,54, respectivamente). La VFC está asociada con el grado EEG</p>

		de EHI y resultado del neurodesarrollo. La VFC tiene potencial como pronóstico herramienta para complementar EEG.
Massaro AN (23)	2016	Se utilizó el análisis del intervalo de frecuencia cardíaca latido a latido para cuantificar la VFC y las medidas de la VFC se compararon entre lactantes con reacciones adversas resultado (muerte o deterioro del desarrollo neurológico a los 15 meses, n = 10) y aquellos con resultado favorable (supervivientes sin deterioro, n = 10). La VFC diferenció a los lactantes según el resultado durante la hipotermia hasta el recalentamiento posterior, con la mejor distinción entre grupos a las 24 h y después de las 80 h de vida. La VFC durante el tratamiento con hipotermia distinguió a los bebés con EHI que posteriormente murieron o tuvieron desarrollo neurológico deterioro de los supervivientes intactos.

## 10. DISCUSIÓN

La Enfermedad hipóxico- isquémica es una condición que se puede presentar en neonatos al nacer y se clasifica de leve a severa (1). En Colombia se estima que la prevalencia de asfixia perinatal es de 3/1000 nacidos vivos, con una mortalidad del 40%, y un 70% cursa con alteraciones neurológicas secundarias (6). El mejorar la sobrevida y el neurodesarrollo de los neonatos con EHI, es considerada una medida de interés de salud público a nivel Nacional, ya que permite identificar oportunidades de menor morbimortalidad en niños menores de 5 años, mejora los índices de pobreza de un país y se puede generar los espacios para realizar protocolos nacionales (17).

Actualmente, se han podido lograr avances en esta materia, gracias a la creación de grupos y equipos de trabajo en donde se han elaborado Protocolos de Hipotermia Terapéutica, que ofrecen una atención completa, oportuna y eficaz a estos niños, apoyados con lineamientos locales de políticas de salud que establecen los parámetros y guías para actuar adecuadamente cuando ocurre un evento de asfixia perinatal (17).

En la Fundación Cardioinfantil desde el año 2015 se cuenta con el equipo humano y técnico para poder brindar la atención mediante la hipotermia terapéutica a este grupo de pacientes con EHI secundaria a Asfixia perinatal moderada – severa. Es una de las instituciones líderes en el manejo de esta patología lo que permite el desarrollo de trabajos de investigación en

esta área con el fin de establecer criterios y protocolos que se ajusten a las necesidades propias de nuestra población, y poder determinar variables y características ajustadas a la misma.

Los resultados de la revisión de literatura concluyen que existe evidencia sobre la asociación entre la variabilidad cardíaca durante la hipotermia terapéutica y los resultados neurológicos de los pacientes con enfermedad hipóxico-isquémica. De una revisión de 2.508 artículos encontrados por la estrategia de búsqueda planteada en este estudio, se obtuvieron después de selección y tamización, un total de 6 artículos que incluían 356 neonatos, los cuales tenían diagnóstico de EHI y fueron sometidos a TH. La mayoría de los estudios eran descriptivos y uno analítico de casos y controles, no se encontraron estudios clínicos que tuvieran como intervención la TH. Las mediciones de la VFC se realizaron en tiempo y frecuencia y las principales relaciones encontradas fueron con relación a los resultados neurológicos hallados en el EGG y la RMN cerebral. Sin embargo, no existe una sola medición que permita generar resultados globales concluyentes, hacen falta estudios.

Las limitaciones del presente estudio están relacionadas con la baja calidad de la evidencia de los estudios incluidos dado que son estudios principalmente observacionales que no son concluyentes en cuanto a la asociación de la variabilidad cardíaca durante los protocolos de hipotermia con los desenlaces neurológicos y tienen un número de pacientes reducido para el análisis. Adicionalmente, dada la incertidumbre de la evidencia se realizó una revisión de alcance en donde permitirá a los investigadores generar hipótesis clínicas que permitan establecer estudios analíticos donde se evidencie con mayor soporte científico y metodológico la asociación entre la VFC y los desenlaces neurológicos, controlando variables como el protocolo mismo de la hipotermia, variables clínicas, variables relacionadas con signos vitales, etc.

## REFERENCIAS

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico Isquémica Perinatal en el Recién Nacido. Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS); 2015. Guías de Práctica.
2. Rainaldi, M. A., & Perlman, J. M. Pathophysiology of Birth Asphyxia. *Clinics in Perinatology*, 2016; 43(3), 409–422.).
3. Wood, T., & Thoresen, M. (2015). Review: Physiological responses to hypothermia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 20, 87–96.
4. Rodas G, et al. Variabilidad de la frecuencia cardiaca, concepto, medidas y relación con aspectos clínicos. *Archivos de medicina del deporte*. Volumen XXV - N.º 123 – 2008.
5. Salas G, Satragno D, Bellani P, Quiroga A, Pérez G, Erpen N, et al. Consenso sobre la monitorización del recién nacido internado: Parte 1: Monitorización no invasiva del recién nacido / Consensus in hospitalized newborn monitoring: Part 1: Non-invasive neonatal monitoring. *Archivos argentinos de pediatría*. 2013;(4):353.
6. Rincón Socha PI, Del Riesgo Prendes L, Ibanez---Pinilla M. Factores de riesgo asociados al diagnóstico de asfixia perinatal en el Hospital Universitario Mayor Méderi, Bogota, 2010---2011: Facultad de medicina.
7. Ahmed R, Temko A, Marnane WP, Boylan G, Lightbody G. Classification of hypoxic-ischemic encephalopathy using long-term heart rate variability based features. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2015;2015:2355-8.).
8. Ahearne CE, Boylan GB, Murray DM. Short and long-term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World J Clin Pediatr* 2016; 5(1):67-74.).
9. Polglase, G. R., Ong, T., & Hillman, N. H. Cardiovascular Alterations and Multiorgan Dysfunction After Birth Asphyxia. *Clinics in Perinatology*, 2016; 43(3), 469–483.
10. Giesinger, R. et al. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Therapeutic Hypothermia: The Hemodynamic Perspective. *The Journal of Pediatrics*, 2017; 180, 22–30.e2.
11. Arnaez J, et al. Asistencia en España del recién nacido con asfixia perinatal candidato a hipotermia terapéutica durante las primeras seis horas de vida. *An Pediatr (Barc)*. 2017.

12. Wood, T., & Thoresen, M. (2015). Review: Physiological responses to hypothermia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 20, 87–96.).
13. Vergales BD, Zanelli SA, Matsumoto JA, Goodkin HP, Lake DE, Moorman JR, Fairchild KD. Depressed heart rate variability is associated with abnormal EEG, MRI, and death in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Am J Perinatol*. 2014 Nov;31(10):855-62.
14. Rodas G, et al. Variabilidad de la frecuencia cardiaca, concepto, medidas y relación con aspectos clínicos. *Archivos de medicina del deporte*. Volumen XXV - N.º 123 – 2008.
15. Aliefendioglu, D., et al. Heart Rate Variability in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Indian Journal of pediatrics*, 79(11), 1468–1472.
16. Vesoulis Z, Rao R, Trivedi S, Mathur A. The effect of therapeutic hypothermia on heart rate variability. *J Perinatol*. 37(6): 679-683, 2017.
17. Fernández S. Grupo de trabajo hipotermia terapéutica. Comité de estudios Feto-Neonatales (CEFEN). Recomendación para el tratamiento con hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Arch Argen Pediatr* 115 supl 3:s38-s52, 2017..e1, 2017.
18. Silveira, R. C., & Procianoy, R. S. Hipotermia terapêutica para recém-nascidos com encefalopatía hipóxico isquêmica / Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Jornal de Pediatria*, (2015) (6 suppl 1), S78.).
19. Valencia Sola, L, Santana Suárez, R.Y, Navarro Navarro R, Navarro García, R, Barahona, D. Saturación cerebral de oxígeno. *Canarias Médica y Quirúrgica Vol. 9*. Septiembre - Diciembre 2011.).
20. Metzler M., et al. Pattern of brain injury and depressed heart rate variability in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy, *Pediatric Research* accepted article preview 4 April 2017; doi: 10.1038/pr.2017.94.
21. Goulding R. et al. Heart rate variability in hypoxic ischemic encephalopathy: correlation with EEG grade and 2-y neurodevelopmental outcome. *Pediatric Research*. 2015. doi:10.1038/pr.2015.28.
22. Goulding R., et al. Heart rate variability in hypoxic ischemic encephalopathy during therapeutic hypothermia, *Pediatric Research* accepted article preview online 17 November 2016; doi:10.1038/pr.2016.245.
23. Massaro AN., et al. Heart rate variability in encephalopathic newborns during and after therapeutic hypothermia. *Journal of Perinatology*.2014; 1–6.

## ANEXOS

### Anexo 1. Definición de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	RELACIÓN	ESCALA	UNIDADES O CATEGORÍAS
Primer Autor	Apellido con inicial del nombre del primer autor	Cualitativo	Independiente	Nominal	Apellido, inicial nombre
Título	Título estudio	Cualitativo	Independiente	Nominal	Título estudio
Año	Año publicado estudio	Cuantitativo	Independiente	Razón	Año
País	País donde se desarrollo el estudio	Cualitativo	Independiente	Nominal	Nombre del país
Estudio	Tipo de estudio	Cualitativo	Independiente	Nominal	Tipo de estudio
Idioma	Idioma en que está escrito el documento	Cualitativo	Independiente	Nominal	Idioma escrito estudio
N	Número de pacientes del estudio	Cuantitativo	Independiente	Razón	Frecuencia absoluta
Edad Gestacional	Semana de gestación en la que nació el neonato	Cuantitativo	Independiente	Razón	Semanas
Género	Femenino o masculino	Cuantitativo	Independiente	Razón	Porcentaje
Raza		Cualitativo	Independiente	Nominal	
Vía Del Parto	Vía por la cual el feto nace	Cualitativo	Independiente	Nominal	1: Vaginal 2: Cesarea
Peso	Peso al nacer del neonato	Cuantitativo	Independiente	Razón	Gramos
Apgar	Dato numérico de estado del neonato al momento de nacimiento	Cuantitativo	Independiente	Razón	Número absoluto
Grados De Hipotermia		Cuantitativo	Independiente	Razón	Grados

Criterios De Éxito Del Protocolo Hipotermia		Cualitativo		Nominal	
Frecuencia Cardíaca	Determinar la frecuencia cardíaca en un minuto	Cuantitativo	Independiente	Razón	Lpm
Intervalo	Distancia entre dos ondas R sucesivas	Cuantitativo	Independiente	Razón	Segundos
R-R	Distancia mínima entre un intervalo R-R	Cuantitativo	Independiente	Razón	Segundos
R-R Mínimo	Distancia máxima entre un intervalo R-R	Cuantitativo	Independiente	Razón	Segundos
R-R Máximo	Diferencia de tiempo mínimo y máximo entre dos intervalos R-R	Cuantitativo	Independiente	Razón	Segundos
Diferencia Entre R-R Mínimo Y R-R Máximo	Medida promedio de intervalos R-R	Cuantitativo	Independiente	Razón	Segundos
R-R Promedio	Mediana de intervalos R-R	Cuantitativo	Independiente	Razón	Segundos
R-R Mediana	Medida promedio de frecuencia cardíaca	Cuantitativo	Independiente	Razón	Segundos
Sarnat	Evaluar el estado neurológico del neonato	Cualitativo	Dependiente	Nominal	0: Normal 1: Normal
Telemetría o EEG	Determina si hay presencia de convulsiones o alteraciones	Cualitativo	Dependiente	Nominal	0: Normal 1: Normal

	eléctricas cerebrales				
Resonancia Magnética Cerebral	Procedimiento diagnóstico que emplea ultrasonido para crear imágenes	Cualitativo	Dependiente	Nominal	0: Normal 1: Normal
Ecografía Transfontanelar	Tecnología de imágenes no invasiva que produce imágenes anatómicas tridimensionales detalladas	Cualitativo	Dependiente	Nominal	0: Normal 1: Normal
Convulsiones		Cualitativo	Dependiente	Nominal	0: Normal 1: Normal
Espectroscopia		Cualitativo	Dependiente	Nominal	0: Normal 1: Normal
Pronóstico Neurológico		Cualitativo	Dependiente	Nominal	0: Normal 1: Normal