



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 026-DETS-IETSI-2022**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ELECTROENCEFALOGRAMA DE
AMPLITUD INTEGRADA PARA RECIÉN NACIDOS CON
ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA SOMETIDOS A HIPOTERMIA
TERAPÉUTICA**



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías en
Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Mayo, 2022

EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - sub gerente, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y Equipos Biomédicos. IETSI - EsSalud.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar - sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
4. Carlos Jesús Toro Huamanchumo - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.

CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Carmen Luisa Fernández Sierra - Médica neonatóloga, Servicio de Neonatología - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati - EsSalud.
- Claudia Jenny Romero Chauca - Médica neonatóloga, Servicio de Neonatología - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Las consultoras en aspectos clínicos y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los dispositivos médicos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad del electroencefalograma de amplitud integrada para recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica sometidos a hipotermia terapéutica. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 026-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad del electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG) para recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) sometidos a hipotermia terapéutica.

De este modo, la doctora Carmen Fernández Sierra, jefa del servicio de neonatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), siguiendo la **Directiva N° 001-IETSI-ESSALUD-2018**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) la solicitud de inclusión del equipo de hipotermia neonatal y el equipo aEEG para el tratamiento de recién nacidos con EHI en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) del HNERM.

Mediante Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 030-DETS-IETSI-2021 se aprobó el uso del equipo de hipotermia terapéutica de cuerpo completo con mantas térmicas (HTCC) para recién nacidos de 36 semanas o más de edad gestacional con asfisia perinatal y EHI moderada a severa; permitiendo así, iniciar con la evaluación de eficacia y seguridad del aEEG, propuesto por los médicos especialistas como un equipo de monitorización para los neonatos sometidos a HTCC.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con los médicos especialistas y representantes del equipo evaluador del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialistas

Población	Recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica sometidos a hipotermia terapéutica
Intervención	Electroencefalograma de amplitud integrada
Comparador	Electroencefalograma convencional (cEEG)

Desenlace	<p>Eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Estancia hospitalaria/UCIN • Readmisión hospitalaria • Parálisis cerebral • Déficit visual • Retraso cognitivo/psicomotor • Discapacidad <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos* <p>Calidad de vida</p>
------------------	--

*Cualquiera que ocurra durante el seguimiento (secuela neurológica, entre otros)

II. ASPECTOS GENERALES

La EHI en el periodo neonatal ha sido descrita al detalle previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 030-DETS-IETSI-2021. Brevemente, se trata de un síndrome heterogéneo clínicamente definido por una disfunción neurológica del recién nacido que se manifiesta con un nivel reducido de conciencia o convulsiones, dificultad para iniciar o mantener la respiración, y por depresión del tono y los reflejos (American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy 2014). Es preciso señalar que la EHI es la causa más común de convulsiones neonatales, lo cual se asocia frecuentemente con una alta carga de morbilidad (Glass et al. 2016).

La HTCC es el tratamiento de elección en la mayoría de unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) a nivel mundial (Wyckoff et al. 2020; Takenouchi et al. 2012; National Institute for Health and Care Excellence 2010), y ha mostrado ser una intervención que puede ayudar a reducir la morbilidad en recién nacidos con EHI moderada o severa (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación 2021). Sin embargo, las tasas de convulsiones en recién nacidos con EHI sometidos a HTCC continúa siendo alta (30 % a 95 %), pero con un perfil diferente, observándose convulsiones de menor duración y que son más difíciles de detectar clínicamente (Glass et al. 2014; G. B. Boylan, Kharoshankaya, and Wusthoff 2015).

El tratamiento de las convulsiones en recién nacidos con EHI es importante, ya que la evidencia indica que estas producen daño cerebral en adición al causado por la etiología subyacente (Wirrell et al. 2001; Glass et al. 2009). Por ello, el reconocimiento temprano que

permita el manejo oportuno de estas convulsiones es un objetivo fundamental para mejorar los desenlaces de morbilidad y desarrollo psicomotor en los recién nacidos con EHI sometidos a HTCC (G. B. Boylan, Kharoshankaya, and Wusthoff 2015).

De acuerdo con la literatura científica, el método de elección o estándar de oro para detectar las convulsiones neonatales de manera precisa es el electroencefalograma multicanal o convencional (cEEG) (G. B. Boylan, Kharoshankaya, and Wusthoff 2015; G. B. Boylan, Kharoshankaya, and Mathieson 2019). Además, la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica (ACNS, por sus siglas en inglés) recomienda que, en recién nacidos con convulsiones confirmadas, la monitorización con cEEG debe continuar por al menos 24 horas desde la última convulsión electrográfica (Shellhaas et al. 2011).

El cEEG registra la actividad eléctrica cerebral y proporciona una medida sensible y directa de la función cerebral neonatal siendo valioso en la detección de actividad cerebral anormal (convulsiones), discriminando convulsiones de otras ocurrencias que no lo son, y en la predicción temprana de los resultados del desarrollo neurológico. El cEEG es un equipo multicanal que recibe la señal electrocortical (actividad eléctrica en la corteza del cerebro) a través de, al menos nueve y máximo 40, electrodos distribuidos por todo el cuero cabelludo y la cara que monitorean simultáneamente la actividad cerebral, el movimiento ocular, la actividad muscular, los ritmos cardíacos, la excursión respiratoria y la grabación del comportamiento en video como una sola medida fisiológica (G. B. Boylan 2008).

Si bien en EsSalud se cuenta actualmente con el equipo de cEEG en dos variantes: electroencefalógrafo y electroencefalógrafo portátil, los médicos especialistas en neonatología del HNERM proponen que la monitorización continua de la función cerebral del recién nacido con EHI sometido a HTCC se realice con una variante del cEEG denominada electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG). Ello debido a que la información producida por el aEEG es de fácil interpretación para los neonatólogos, mientras que el cEEG produce información compleja, cuya interpretación requiere de profesionales expertos en neurofisiología. Estos profesionales son escasos y generalmente no se encuentran disponibles a tiempo completo en las UCIN, por lo que a pesar de contar con la tecnología considerada el estándar de oro para la detección de convulsiones en el recién nacido, esta necesidad no se vería cubierta en la práctica, considerando que en un recién nacido con EHI las convulsiones pueden ocurrir a cualquier hora del día.

El aEEG, en contraste con el cEEG, es un método simplificado de monitoreo continuo de la función cerebral que consiste en un EEG de uno o dos canales (central o biparietal, respectivamente) que registra la actividad eléctrica mediante tres a cinco electrodos adheridos al cuero cabelludo (más uno a tierra). De acuerdo con la literatura, se basa en un filtrado asimétrico de la señal electrocortical con supresión de la actividad fuera del rango

de dos a 15 Hz. Así, las convulsiones de suficiente amplitud y duración serán visibles en el aEEG y la información se presenta a los médicos de manera simplificada basada en patrones visuales en una pantalla de tendencias, lo que facilita su interpretación (Foreman and Thorngate 2011).

En ese sentido, y de acuerdo con el expediente de la solicitud, la propuesta de los especialistas en neonatología tiene como fin contar con un equipo de monitorización inmediata y continua, de fácil manejo e interpretación por el personal que labora en las UCIN, que sirva para detectar y optimizar el tratamiento de las convulsiones en el recién nacido con EHI sometido a HTCC y que, además, pueda servir como herramienta pronóstica de desenlaces adversos.

En el Perú, el equipo aEEG que cuenta con registro sanitario, otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), se encuentra bajo la denominación OBM BRAINZ MONITOR KIT®, descrito en la Tabla 2. El mencionado equipo médico no forma parte del catálogo de bienes de EsSalud.

Tabla 2. Registro sanitario del electroencefalograma de amplitud integrada

Nombre	Registro sanitario	Representante	Fabricante	Costo Unitario (*)
OBM BRAINZ MONITOR KIT®	DB5038E	MASTER MEDIC S.A.	NATUS MEDICAL INCORPORATE D DBA EXCEL-TECH LTD	S/ 220,000.00

(*) De acuerdo con lo declarado por el Representante.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad del aEEG, en comparación con el cEEG, en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica sometidos a hipotermia terapéutica.

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de la monitorización de recién nacidos con EHI sometidos a HTCC empleando el aEEG. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda

manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), el Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la OMS, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI).

Además, se realizó una búsqueda de GPC de las principales sociedades o instituciones especializadas en neonatología, neurología pediátrica y neurofisiología tales como: The American Clinical Neurophysiology Society, Italian Neonatal Seizure Collaborative Network, International League Against Epilepsy, International Federation of Clinical Neurophysiology. Finalmente, se realizó una búsqueda en ClinicalTrials.gov para identificar ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en curso o que no hayan sido publicados aún.

La selección de la evidencia se realizó de acuerdo con el nivel metodológico, de tal manera que los estudios de mayor nivel sean incluidos (GPC, ETS, revisiones sistemáticas [RS] con meta-análisis, y ECA). Es importante señalar que, al no identificar ECA que respondieran a la pregunta PICO, se optó por ampliar los criterios de selección para incluir estudios con otros diseños de menor nivel metodológico, por ejemplo, estudios observacionales comparativos que respondieran a la pregunta PICO.

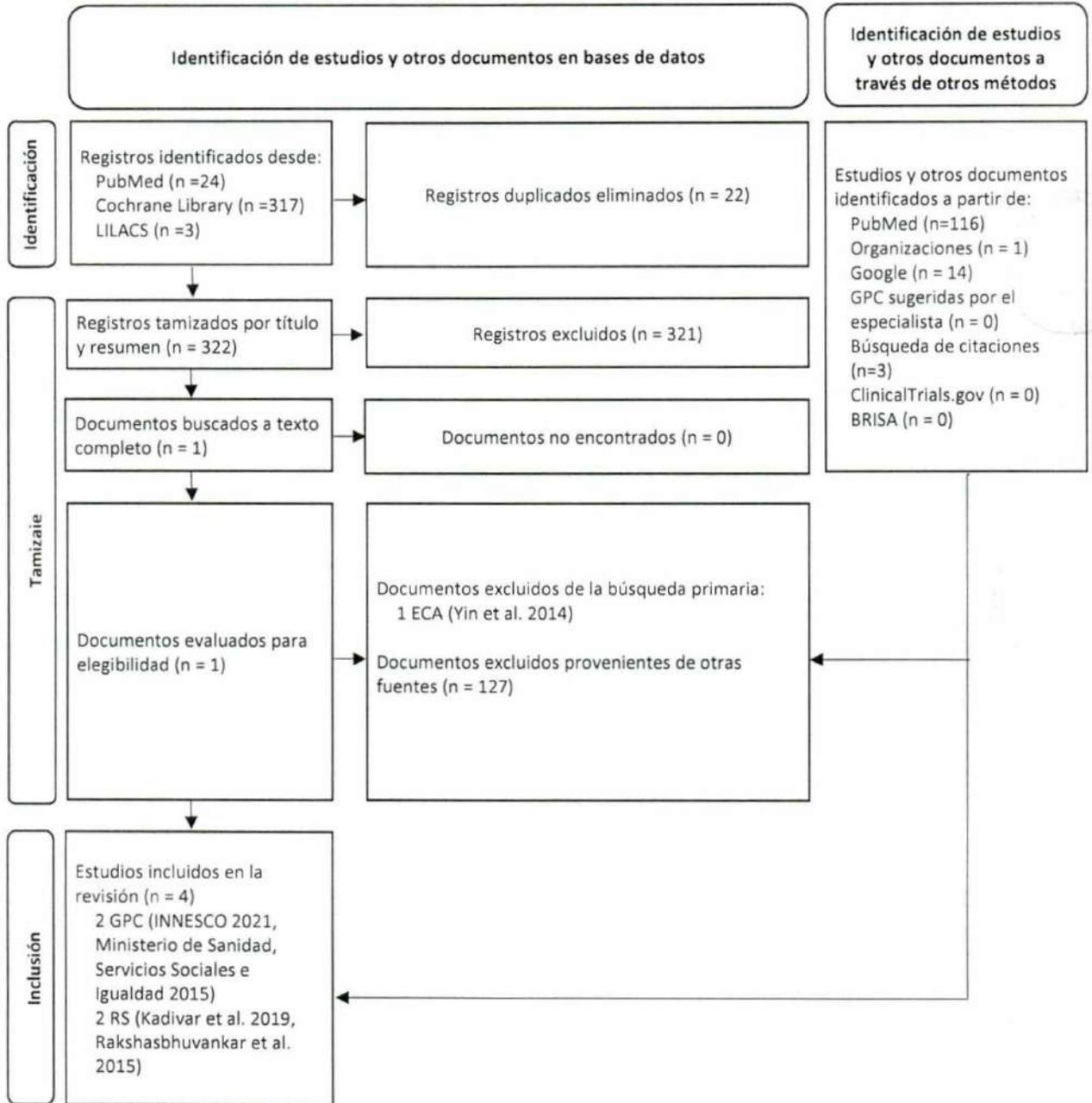
La selección de los estudios se realizó en dos fases. En la primera, dos evaluadores revisaron los títulos y resúmenes de manera ciega e independiente. Los conflictos de selección se resolvieron por consenso. En la segunda fase, un solo evaluador aplicó los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios preseleccionados.

Al persistir la ausencia de estudios comparativos que respondieran a la pregunta PICO, se realizó una búsqueda manual complementaria más amplia para poder encontrar potenciales estudios que no fueron capturados por la estrategia antes mencionada. Se aplicaron nuevamente los criterios de elegibilidad revisando el texto completo de los estudios recabados. Los términos de búsqueda utilizados, resultados obtenidos y estudios seleccionados se presentan a detalle en el material suplementario y en la Figura N° 1.



IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujoograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; INNESCO: The Italian Neonatal Seizure Collaborative Network.

Flujoograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372: n71.

Luego de la búsqueda bibliográfica hasta marzo del 2022, y la selección de la evidencia se identificaron dos guías de práctica clínica con recomendaciones pertinentes al uso de aEEG o cEEG (Dilena et al. 2021; Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2015) y dos revisiones sistemáticas cualitativas de estudios observacionales que compararon aEEG frente a cEEG (Kadivar et al. 2019; Rakshashbhuvankar et al. 2015), los cuales fueron considerados para inclusión en el presente documento.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Guías de práctica clínica

La primera GPC (Dilena et al. 2021) fue elaborada por un grupo de trabajo interdisciplinario convocado por la Red Colaborativa Italiana de Convulsiones Neonatales (INNESCO)¹ y tuvo como objetivo principal elaborar declaraciones de consenso basadas en evidencia sobre el uso de cEEG y aEEG para el monitoreo neurofisiológico de los recién nacidos tomando en cuenta los diferentes niveles de complejidad y recursos disponibles en las UCIN, y la variabilidad de características clínicas de los pacientes.

Para la elaboración de esta GPC se realizaron tres revisiones sistemáticas de la literatura y nueve sesiones de discusión entre los miembros del grupo de trabajo para evaluar la evidencia. La primera revisión sistemática fue de estudios concernientes a las prácticas de uso de aEEG y cEEG a nivel mundial, para lo cual se realizó una búsqueda bibliográfica de la evidencia en tres bases de datos, seleccionándose 18 estudios. La segunda fue una revisión sistemática de estudios que evaluaran la utilidad del aEEG y cEEG en el manejo de enfermedades neonatales, para ello se realizó una búsqueda bibliográfica de la evidencia en tres bases de datos y se seleccionaron 20 estudios. La tercera fue una revisión de las GPC sobre aEEG y cEEG neonatal, para lo cual se realizó una búsqueda bibliográfica en tres bases de datos y se seleccionaron siete guías.

Si bien esta GPC no realizó gradación de las recomendaciones emitidas ni tampoco evaluó la calidad de la evidencia, las declaraciones de consenso propuestas fueron revisadas por paneles de expertos provenientes de todas las sociedades adscritas a INNESCO¹ y se presentan con claridad para cada indicación clínica.

De relevancia para la pregunta PICO, el protocolo de monitorización de recién nacidos con EHI moderada a grave sometidos a HTCC es el siguiente:

¹ Incluye a la Liga italiana contra la epilepsia, la Sociedad italiana de neurología pediátrica, la Sociedad italiana de neurofisiología, la Sociedad italiana de neuropsiquiatría del niño, la Sociedad italiana de neonatología y la Asociación italiana de técnicos en neurofisiología.

- Estándar de oro: video cEEG continuo (asociado con dos canales de tendencia derivados del aEEG durante los tres días de hipotermia y el día de recalentamiento). En caso se presenten limitaciones de memoria de almacenamiento, apagar la grabación de video después de los primeros 60 a 90 minutos; reiniciar en caso de episodios paroxísticos que necesiten definición.
- Método alternativo: aEEG continuo durante la hipotermia y el día de recalentamiento. Si hay dudas en el aEEG, especialmente en caso de toma de decisiones terapéuticas, se debe realizar cEEG lo antes posible.
- En cualquier caso, se recomienda cEEG al menos después del recalentamiento para analizar la actividad de fondo o revelar características inusuales que puedan ayudar a personalizar las intervenciones terapéuticas para el paciente.

Al respecto, los autores mencionan que se ha demostrado que el recalentamiento afecta la actividad eléctrica cerebral de fondo en los neonatos con EHI sometidos a HTCC y esto puede indicar algún grado de deterioro neurológico relacionado con la evolución de la injuria cerebral, con características diferentes entre EHI moderada y grave, por lo que resulta necesario el uso del cEEG.

De este modo, la GPC elaborada por INNESCO muestra que el estándar de oro para la monitorización de recién nacidos con EHI sometidos a HTCC es el cEEG. No obstante, los autores han hecho especial énfasis en la importancia de garantizar la disponibilidad de al menos las tecnologías mínimas de neuro monitorización durante las 24 horas en las UCIN, por lo que el aEEG se convierte en una alternativa cuando existen dificultades para realizar el cEEG, dejando en claro que, ante cualquier duda interpretativa, la confirmación del cuadro deberá realizarse siempre con este último.

La segunda GPC corresponde al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España y fue publicada en el 2015. Brevemente, esta guía aborda el manejo de recién nacidos con EHI y exhibe un proceso riguroso para su elaboración. Se definieron *a priori* los temas de alcance y se conformó un grupo de trabajo para su desarrollo. Asimismo, se utilizó una metodología sistemática para la búsqueda y selección de la evidencia, así como para la formulación de sus recomendaciones, considerando beneficios y riesgos para la población objetivo. Además, ha sido revisada por paneles de expertos antes de su publicación y presenta con claridad sus recomendaciones; por ello, se le considera de buen rigor metodológico².

² Tomando como referencia el punto tres del instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica AGREE II.

Con relación a la tecnología de interés, esta GPC ha evaluado el uso de aEEG como herramienta de pronóstico para los recién nacidos de 35 semanas gestacionales o más con EHI sometidos o no a HTCC. Cabe precisar que no se abordan en esta GPC aspectos de eficacia ni seguridad del aEEG como herramienta de monitorización continua que permita optimizar el tratamiento de EHI. Por lo tanto, esta guía responde parcialmente a la pregunta PICO.

Puntualmente el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad emite dos recomendaciones:

- Una recomendación débil para usar el aEEG dentro de las primeras seis horas de vida como una herramienta de pronóstico en recién nacidos con EHI, señalando un OR diagnóstico³ de 30.69 (IC 95 % 10.09 – 93.31) para predecir el desenlace compuesto de muerte o discapacidad en aquellos neonatos no tratados con HTCC; y un OR diagnóstico de 12.74 (IC 95 % 3.24 – 50.16) para aquellos recién nacidos tratados con HTCC.
- Una recomendación fuerte para usar el aEEG a partir de las seis horas de vida como herramienta de pronóstico en recién nacidos con EHI para el desenlace compuesto de muerte o discapacidad. El máximo valor pronóstico fue obtenido a las 24 horas de vida para recién nacidos no tratados con HTCC (97.5 % probabilidad post-test, IC 95 % 93.3 – 99.1); mientras que para recién nacidos tratados con HTCC el máximo valor pronóstico se obtuvo a las 48 horas (96.9 % probabilidad post-test, IC 95 % 81.7 – 99.6).

La evidencia sobre la validez pronóstica del aEEG para el desenlace compuesto de muerte o discapacidad severa se generó mediante un meta-análisis de 14 estudios observacionales desarrollado por el grupo elaborador de esta GPC, y fue considerada de alta calidad. Al respecto, los autores de la guía realizan los siguientes comentarios:

- No se conoce con precisión cuántos de los pacientes que fallecen lo hacen como consecuencia de adaptar los esfuerzos terapéuticos con base en la información que proporciona el aEEG, por lo que esto podría alterar su valor pronóstico.
- El aEEG predice muerte o discapacidad desde tan temprano como las seis horas de vida en recién nacidos no tratados con HTCC. La capacidad predictiva en neonatos tratados con HTCC existe, pero es mucho más baja.

³ Es una medida del rendimiento de una prueba (efectividad clínica) y se define como el cociente de los odds de que la prueba sea positiva cuando el sujeto tiene la condición de interés sobre los odds de que la prueba sea positiva cuando el sujeto no tiene la condición de interés.

Asimismo, se evaluó la validez pronóstica para otros desenlaces como mortalidad durante los dos primeros años de vida, parálisis cerebral, discapacidad moderada a severa y epilepsia. Sin embargo, debido a las limitaciones en los estudios observacionales incluidos en el meta-análisis desarrollado por el grupo elaborador, la evidencia para los recién nacidos tratados con HTCC fue considerada de baja a muy baja calidad y no se emitieron recomendaciones al respecto.

Una limitación de esta GPC radica en que evalúa el uso de aEEG únicamente como herramienta pronóstica en recién nacidos con EHI sometidos o no a HTCC, por lo que, como se ha mencionado anteriormente, solo responde de manera parcial a la pregunta PICO. Adicionalmente, se advierte que otra limitación importante de la evidencia acerca de la validez pronóstica del aEEG es que ésta puede haberse visto afectada por una posible modificación del esfuerzo terapéutico que pudo producirse como consecuencia del -buen o mal- pronóstico emitido por el mismo aEEG. De acuerdo con los autores de esta GPC, de los estudios incluidos, no se puede conocer si es que el aEEG estuvo asociado a alguna modificación de las intervenciones terapéuticas.

Revisiones sistemáticas

La primera revisión sistemática incluida (Kadivar et al. 2019) tuvo como objetivo evaluar la precisión diagnóstica del aEEG frente al cEEG para la detección de convulsiones neonatales. La población del estudio consistió en recién nacidos a término o pretérmino con sospecha de convulsiones o que estuvieran en riesgo de padecerlas, mientras que la población de la pregunta PICO incluye a recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica sometidos a hipotermia terapéutica, por lo que este estudio responde de manera parcial a la pregunta PICO.

Brevemente, los autores realizaron una búsqueda de la literatura en las bases de datos PubMed y Google Scholar a partir de la cual seleccionaron 17 estudios para inclusión. El tamaño muestral total fue de 814 recién nacidos. Se excluyeron estudios en los que no hubo un uso simultáneo del aEEG y el cEEG. El manuscrito del estudio no brinda mayor detalle acerca de la metodología de selección de la evidencia, ni de los desenlaces, y no realizó meta-análisis.

Los estudios incluidos fueron variables en su diseño, comprendiendo ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales prospectivos y retrospectivos. La población en algunos estudios incluyó pacientes a término, pacientes pretérmino o ambos. Los desenlaces de validez diagnóstica difirieron entre los estudios; algunos evaluaron la detección de pacientes con convulsiones, mientras que otros evaluaron la detección de convulsiones individuales.

A manera de estadísticos de resumen, los autores reportan que cuando se utilizó el aEEG con trazos crudos⁴, la mediana de sensibilidad para detectar convulsiones individuales fue de 78 % (rango 68 – 85) y la mediana de especificidad fue de 78 % (rango 71 – 84), utilizando el cEEG como el estándar de diagnóstico. Cuando se utilizó aEEG sin los trazos crudos la mediana de sensibilidad fue de 54 % (rango 25 – 95) y la especificidad mediana 81 % (rango 50 – 100). Adicionalmente, los autores reportaron que las convulsiones de breve duración, así como aquellas que ocurrieron alejadas de los electrodos del aEEG, fueron menos detectadas.

De la revisión de los estudios identificados, los autores concluyen que el aEEG no puede ser recomendado como la única herramienta para el diagnóstico y manejo de las convulsiones en recién nacidos. Sin embargo, consideran que puede ser de utilidad como una herramienta de tamizaje en neonatos con factores de riesgo para padecer convulsiones. Asimismo, manifiestan que, dadas las limitaciones de la RS, se requiere de más estudios que permitan obtener conclusiones generalizables sobre la capacidad diagnóstica del aEEG.

Las principales limitaciones de esta revisión sistemática radican en la falta de reporte de su metodología y la heterogeneidad de los estudios incluidos. En primer lugar, no se conoce la metodología de selección de los estudios incluidos en la RS, por lo que existe un alto riesgo de sesgo de selección. En segundo lugar, se observa una gran variabilidad en cuanto a las poblaciones de recién nacidos (edad gestacional, con y sin EHI, convulsiones por otras causas, neonatos sanos), por lo que existe una alta incertidumbre acerca de la validez de los estimados presentados y su extrapolación a la población de interés.

Debido a las limitaciones antes descritas, a la falta de evaluación de la calidad de los estudios incluidos, y a que esta revisión sistemática responde solo de manera parcial la pregunta PICO, los resultados de este estudio solo pueden ser tomados de manera descriptiva y se considera que la confianza en la evidencia generada es muy baja.

La segunda revisión sistemática (Rakshasbhuvankar et al. 2015) tuvo también como objetivo evaluar la validez diagnóstica del aEEG en comparación con el cEEG para la detección de convulsiones neonatales. Brevemente, la población del estudio comprendió recién nacidos con sospecha de convulsiones o en riesgo de padecerlas, y el estándar de referencia fue el cEEG interpretado por un especialista en neurología con amplia experiencia.

⁴ En los equipos de aEEG la señal de EEG se procesa dando como resultado una banda de amplitud integrada. Los equipos de aEEG más actuales brindan algunos canales de datos de cEEG sin procesar como salida directa.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos EMBASE, CINAHL, PubMed y Cochrane Database. Dos autores realizaron la búsqueda, revisaron los títulos y resúmenes, leyeron los textos completos de los estudios elegibles, y extrajeron los datos de los estudios incluidos, todo de manera independiente y por separado. Se excluyeron estudios en los que no hubo un uso simultáneo del aEEG y el cEEG. Todos los estudios incluidos fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2⁵. Se planificó realizar un meta-análisis para estimar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo agrupados del aEEG.

Se incluyeron 10 estudios, lo cual comprendió una muestra de 433 recién nacidos. Los estudios fueron de diseño observacional prospectivo o retrospectivo. La población fue variable incluyendo neonatos a término, pretérmino, con y sin convulsiones, y con diferentes patologías. Algunos estudios reportaron como desenlace de interés la detección de pacientes con convulsiones y otros la detección de convulsiones individuales.

A manera de estadísticos de resumen, los autores reportan que para detectar convulsiones individuales la mediana de sensibilidad del aEEG con trazos crudos fue de 76 % (rango 71 – 85, cuatro estudios) y la mediana de especificidad fue de 85 % (rango 39 – 96, dos estudios), utilizando como referencia el cEEG. Cuando se utilizó aEEG sin los trazos crudos la mediana de sensibilidad fue de 39 % (rango 25 – 80, seis estudios) y la mediana de especificidad de 95 % (rango 50 – 100, dos estudios).

Para detectar pacientes con convulsiones, la mediana de sensibilidad del aEEG con trazos crudos, en comparación con el cEEG fue de 85 % (rango 70 – 90, tres estudios) y la mediana de especificidad fue de 86 % (rango 43 – 93, un estudio). Cuando se utilizó aEEG sin los trazos crudos la mediana de sensibilidad en comparación con el cEEG fue de 80 % (rango 17 – 100, cuatro estudios) y la mediana de especificidad 100 % (un solo estudio).

Adicionalmente, los autores reportaron que la validez diagnóstica fue mejor cuando el aEEG fue interpretado por un profesional con experiencia. Cinco estudios de los incluidos en esta revisión sistemática reportaron que las convulsiones focales de baja amplitud y de corta duración tuvieron más probabilidades de no ser detectadas por el aEEG debido a la compresión del parámetro de tiempo en el aEEG y al limitado número de electrodos que se utilizan.

De este modo, los autores concluyen que, hasta que se disponga de una herramienta alternativa precisa y aceptable, el cEEG será el método de elección para el diagnóstico y tratamiento de las convulsiones neonatales.

⁵ Se trata de una herramienta basada en evidencia para evaluar la calidad de los estudios primarios de validez diagnóstica.

La evaluación de la calidad de los estudios incluidos evidenció que cinco de estos tuvieron alto riesgo de sesgo y problemas de aplicabilidad, principalmente en el dominio de selección de pacientes, seguido del dominio de prueba índice. Ello puede deberse a la gran heterogeneidad en la población de recién nacidos incluida, y a las diferencias en la interpretación del aEEG entre los estudios. Lo descrito dificulta la generalización de los resultados hacia la población de interés de la pregunta PICO del presente documento, ello porque un estadístico resumen derivado de estudios con gran heterogeneidad no provee un estimado de efecto atribuible a la tecnología de interés.

Por otro lado, se observa que la mediana de sensibilidad para detectar pacientes con convulsiones fue razonablemente buena cuando se utilizó el aEEG con trazos crudos. De este modo, el aEEG podría ser una herramienta útil para identificar recién nacidos en riesgo de EHI que puedan beneficiarse clínicamente si son sometidos a un monitoreo continuo con cEEG.

Estas dos revisiones sistemáticas sugieren que el aEEG tiene una sensibilidad aceptable pero variable para la detección de convulsiones en comparación con el cEEG, siendo más alta cuando se toman en cuenta la salida del aEEG más los trazos crudos. Los valores de especificidad, aunque también variables, muestran un nivel aceptable, lo cual cobra relevancia cuando la intención de uso del aEEG es la de toma de decisiones para iniciar tratamiento, pues un diagnóstico falso positivo de convulsiones podría exponer al recién nacido a tratamientos farmacológicos innecesarios y potencialmente dañinos para su cerebro (Ikonomidou and Turski 2010; Bittigau et al. 2002).

Como se ha mencionado antes, la principal limitación de ambas revisiones sistemáticas es la gran heterogeneidad de los estudios incluidos, lo cual compromete la extrapolación de sus resultados a la población de interés de la presente evaluación, así como la confiabilidad en los estadísticos resumen que presentan, los cuales no representan un efecto atribuible a la tecnología de interés. Por lo tanto, la evidencia generada por estas dos revisiones sistemáticas no permite conocer la eficacia comparativa de aEEG frente a cEEG, y responde indirectamente y de manera parcial a la pregunta PICO. Con todo esto, debe considerarse que es con base en esta evidencia que los autores no recomiendan el uso del aEEG como única herramienta para la detección de convulsiones, sino que el método de elección continúa siendo el cEEG.

Análisis crítico de la evidencia

De la evidencia revisada en este documento, no se puede conocer cuál es el perfil de eficacia ni seguridad del aEEG en comparación con el cEEG como una herramienta de monitorización que permita detectar oportunamente convulsiones en los recién nacidos con



EHI sometidos a HTCC para poder tomar decisiones terapéuticas que tengan un efecto sobre desenlaces de relevancia para estos pacientes y sus familias.

Los estudios incluidos en este documento señalan que el aEEG es una alternativa propuesta al cEEG para la monitorización neurofisiológica de los neonatos en HTCC (Dilena et al. 2021) que tiene una capacidad pronóstica limitada para predecir muerte o discapacidad (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2015) y que tiene una validez diagnóstica variable en comparación con el cEEG para detectar convulsiones (Kadivar et al. 2019; Rakshasbhuvankar et al. 2015). En ambos casos se desconoce si es que el uso de esta tecnología se encuentra asociado a un beneficio clínico adicional para la población de interés en comparación con el cEEG.

En el 2011, la ACNS recomendó que todos los recién nacidos con alto riesgo de lesión cerebral, incluidos aquellos con EHI, fueran monitoreados con cEEG para evaluar eventos clínicos sospechosos o para evaluar la presencia de convulsiones subclínicas (Shellhaas et al. 2011). A pesar de estas recomendaciones, la literatura muestra que el acceso al cEEG sigue siendo limitado en muchas UCIN, ya que la aplicación y la interpretación requieren de equipos y profesionales especializados, y muchos centros deben limitar el uso de cEEG a aquellos pacientes considerados con mayor riesgo de convulsiones (G. Boylan et al. 2010).

Una alternativa sería reservar la monitorización con cEEG para los recién nacidos que exhiben convulsiones clínicas. No obstante, la evidencia muestra que la evaluación médica por sí sola es deficiente para distinguir clínicamente las convulsiones de los eventos que no lo son (Malone et al. 2009; Murray et al. 2008), y que la mayoría de las convulsiones en los recién nacidos con EHI carecen de una correlación clínica clara, es decir, son subclínicas (Biagioni et al. 1998; Clancy, Legido, and Lewis 1988). Por lo tanto, resulta imperativo realizar la monitorización continua de los recién nacidos con EHI haciendo uso del electroencefalograma.

Aunque el cEEG es el estándar de oro para monitorizar la función cerebral (Dilena et al. 2021; Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2015; Shellhaas et al. 2011; G. B. Boylan, Kharoshankaya, and Wusthoff 2015; Kadivar et al. 2019; Rakshasbhuvankar et al. 2015), debido a los problemas de acceso anteriormente descritos, la mayoría de las UCIN a nivel mundial han adoptado la monitorización de los recién nacidos con EHI con el aEEG (Glass et al. 2012; G. Boylan et al. 2010).

Al respecto, los médicos especialistas de las UCIN de EsSalud mediante Carta S/N de fecha 5 de abril de 2022 manifiestan lo siguiente: "*La monitorización de la función cerebral a través del registro de la actividad eléctrica cerebral mediante electroencefalografía es una*

herramienta útil que ofrece información sobre el estado funcional y metabólico del cerebro y la detección de actividad epiléptica.

Los casos de pacientes con el Diagnóstico de EHI pueden ocurrir a cualquier hora o día del año, por lo cual es necesario que nuestra UCIN cuente con los profesionales capacitados y el equipo biomédico necesario, al igual que otras unidades de Lima como el Instituto Nacional Materno Perinatal (Ex Maternidad de Lima) y del extranjero, para brindar la Hipotermia terapéutica con la óptima monitorización cerebral de nuestros pacientes.

Realizar esta actividad con un EEG convencional de manera sistemática tiene una serie de limitaciones en la UCI neonatal, como son:

- 1. Limitada monitorización prolongada con adecuada impedancia, debido a la presencia de interferencias externas (ventilador mecánico, equipo de hipotermia entre otros dispositivos), que generan exceso de artefactos durante en el estudio.*
- 2. Mayor cantidad de electrodos requeridos según el sistema internacional 10-20 hasta 21 electrodos y 1 tierra, así como el montaje neonatal modificado que abarca 11 electrodos y 1 tierra, siendo útil ambos.*
- 3. La dificultad para interpretar los registros por personal no experto en neurofisiología.*

En este sentido las limitaciones logísticas son:

- 1. No se cuenta con disponibilidad de personal capacitado en neurofisiología pediátrica (entrenado en registro neonatal) las 24 horas del día para la correcta interpretación del EEG convencional como lo demuestra la programación de la unidad de neurología pediátrica.*
- 2. No se cuenta con disponibilidad de personal de enfermería capacitado en la colocación de los electrodos para el EEG, siendo actualmente una sola licenciada programada de 8 am a 2 pm, quien realiza dicho procedimiento a pacientes citados.*

En ese sentido el aEEG presentaría algunos aspectos positivos en comparación con el cEEG como simplicidad y oportunidad de uso. Ello porque, de estar debidamente capacitados, los profesionales de las UCIN pueden leer e interpretar directamente los hallazgos del aEEG al lado de la cama del paciente, con lo cual podrían tomarse decisiones de manejo de manera oportuna.

Por otro lado, debe recordarse que la principal limitación del aEEG es su menor sensibilidad y especificidad para evaluar la actividad de fondo y detectar convulsiones en comparación con cEEG. En ese sentido, el riesgo de interpretaciones erróneas de algunos hallazgos con



aEEG tampoco debería subestimarse⁶. Ello depende de las limitaciones propias de la tecnología, pero también de las competencias y pericia del personal médico.

Por eso, y de acuerdo con lo reportado en la literatura, en las UCIN altamente equipadas donde puede utilizarse un cEEG completo a largo plazo, el neonatólogo monitoriza continuamente al neonato, enfocándose en el trazo del aEEG y observando las variaciones relevantes; mientras que el experto en EEG comprueba el cEEG periódicamente o cuando lo solicite el neonatólogo (Backman et al. 2018).

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes criterios: 1) el tratamiento de los recién nacidos con EHI sometidos a HTCC requiere de una monitorización continua de la actividad cerebral para detectar convulsiones; 2) de acuerdo con la literatura, el estándar de oro para realizar la monitorización en dicha población es el cEEG, tecnología que se encuentra actualmente disponible en EsSalud; 3) existen limitaciones de acceso al cEEG relacionadas principalmente a la escasez de profesionales altamente especializados para su interpretación y a la complejidad de su aplicación y montaje, por lo que muchas UCIN a nivel mundial han optado por realizar la monitorización complementaria con el aEEG, el cual es de uso más simple y con un mayor potencial de oportunidad de uso, aunque con una menor capacidad de detección, y sujeto a confirmación del cEEG para la toma de decisiones terapéuticas; 4) la mejor evidencia disponible a la fecha no permite conocer la eficacia relativa del aEEG respecto al cEEG, en términos de desenlaces clínicamente relevantes para los pacientes con EHI, pero describe que el aEEG tiene una cierta capacidad pronóstica para predecir muerte o discapacidad; 5) si bien la validez diagnóstica del aEEG para detectar convulsiones, en comparación con el cEEG, es variable, esta se encuentra dentro de valores aceptables. Esto es importante porque un reconocimiento temprano permitiría el manejo oportuno de las convulsiones, pudiendo mejorar los desenlaces de morbilidad y desarrollo psicomotor. Además, podría evitar la exposición innecesaria a tratamientos farmacológicos potencialmente dañinos para el cerebro del recién nacido.

Por lo tanto, ya que resulta necesario garantizar el acceso continuo a equipos que puedan realizar al menos la monitorización neurofisiológica mínima en los pacientes con EHI sometidos a HTCC, y considerando que se cuenta con el estándar de oro en la Institución, resulta razonable adoptar estrategias basadas en evidencia (Dilena et al. 2021; Backman et al. 2018) que permitan utilizar ambas tecnologías de manera complementaria y respetando el uso racional de los recursos disponibles:

- Monitorización continua con aEEG.

⁶ Al respecto, Shah et al. 2015 mostraron que solo el 9 % de los neonatólogos se sienten confiados interpretando trazados de aEEG, y solo 55 % de ellos asistió alguna vez a un curso o capacitación formal en la materia.

- Confirmación de la presencia o ausencia de convulsiones con el cEEG a solicitud del médico tratante, de acuerdo a protocolo institucional
- Realizar al menos un cEEG durante la HTCC y realizar la monitorización en el periodo de recalentamiento únicamente con cEEG.



VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de electroencefalograma de amplitud integrada para recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica sometidos a hipotermia terapéutica, según lo establecido en el Anexo N.º 1.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. 2014. "Executive Summary: Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome, Second Edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy." *Obstetrics and Gynecology* 123 (4): 896–901. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000445580.65983.d2>.
- Backman, Sofia, Ingmar Rosén, Mats Blennow, Thomas Andersson, Marita Englund, Roland Flink, Boubou Hallberg, et al. 2018. "Swedish Consensus Reached on Recording, Interpretation and Reporting of Neonatal Continuous Simplified Electroencephalography That Is Supported by Amplitude-Integrated Trend Analysis." *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 107 (10): 1702–9. <https://doi.org/10.1111/apa.14460>.
- Biagioni, E., F. Ferrari, A. Boldrini, M. F. Roversi, and G. Cioni. 1998. "Electroclinical Correlation in Neonatal Seizures." *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society* 2 (3): 117–25. [https://doi.org/10.1016/s1090-3798\(98\)80027-5](https://doi.org/10.1016/s1090-3798(98)80027-5).
- Bittigau, Petra, Marco Sifringer, Kerstin Genz, Ellen Reith, Dana Pospischil, Suresh Govindarajalu, Mark Dzierko, et al. 2002. "Antiepileptic Drugs and Apoptotic Neurodegeneration in the Developing Brain." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99 (23): 15089–94. <https://doi.org/10.1073/pnas.222550499>.
- Boylan, Gb, L Burgoyne, C Moore, B O'Flaherty, and Jm Rennie. 2010. "An International Survey of EEG Use in the Neonatal Intensive Care Unit." *Acta Paediatrica* 99 (8): 1150–55. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01809.x>.
- Boylan, Geraldine B. 2008. "Principles of EEG." In *Neonatal Cerebral Investigation*, edited by Cornelia F. Hagmann, Janet M. Rennie, and Nicola J. Robertson, 9–21. Cambridge: Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511544750.004>.
- Boylan, Geraldine B., Liudmila Kharoshankaya, and Sean R. Mathieson. 2019. "Chapter 18 - Diagnosis of Seizures and Encephalopathy Using Conventional EEG and Amplitude Integrated EEG." In *Handbook of Clinical Neurology*, edited by Linda S. de Vries and



- Hannah C. Glass, 162:363–400. *Neonatal Neurology*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00018-7>.
- Boylan, Geraldine B., Liudmila Kharoshankaya, and Courtney J. Wusthoff. 2015. "Seizures and Hypothermia: Importance of Electroencephalographic Monitoring and Considerations for Treatment." *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 20 (2): 103–8. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.01.001>.
- Clancy, R. R., A. Legido, and D. Lewis. 1988. "Occult Neonatal Seizures." *Epilepsia* 29 (3): 256–61. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1988.tb03715.x>.
- Dilena, Robertino, Federico Raviglione, Gaetano Cantalupo, Duccio M. Cordelli, Paola De Liso, Matteo Di Capua, Raffaele Falsaperla, et al. 2021. "Consensus Protocol for EEG and Amplitude-Integrated EEG Assessment and Monitoring in Neonates." *Clinical Neurophysiology* 132 (4): 886–903. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.01.012>.
- Foreman, Shuyuan Wang, and Lauren Thorngate. 2011. "Amplitude-Integrated Electroencephalography: A New Approach to Enhancing Neurologic Nursing Care in the Neonatal Intensive Care Unit." *Newborn and Infant Nursing Reviews, Neuroprotective Strategies*, 11 (3): 134–40. <https://doi.org/10.1053/j.nainr.2011.07.005>.
- Glass, Hannah C., David Glidden, Rita J. Jeremy, A. James Barkovich, Donna M. Ferriero, and Steven P. Miller. 2009. "Clinical Neonatal Seizures Are Independently Associated with Outcome in Infants at Risk for Hypoxic-Ischemic Brain Injury." *The Journal of Pediatrics* 155 (3): 318–23. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.03.040>.
- Glass, Hannah C., Jessica Kan, Sonia L. Bonifacio, and Donna M. Ferriero. 2012. "Neonatal Seizures: Treatment Practices Among Term and Preterm." *Pediatric Neurology* 46 (2): 111–15. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2011.11.006>.
- Glass, Hannah C., Renée A. Shellhaas, Courtney J. Wusthoff, Taeun Chang, Nicholas S. Abend, Catherine J. Chu, M. Roberta Cilio, et al. 2016. "Contemporary Profile of Seizures in Neonates: A Prospective Cohort Study." *The Journal of Pediatrics* 174 (July): 98-103.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.035>.
- Glass, Hannah C., Courtney J. Wusthoff, Renée A. Shellhaas, Tammy N. Tsuchida, Sonia Lomeli Bonifacio, Malaika Cordeiro, Joseph Sullivan, Nicholas S. Abend, and Taeun Chang. 2014. "Risk Factors for EEG Seizures in Neonates Treated with Hypothermia." *Neurology* 82 (14): 1239–44. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000282>.
- Ikonomidou, Chrysanthy, and Lechoslaw Turski. 2010. "Antiepileptic Drugs and Brain Development." *Epilepsy Research* 88 (1): 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.09.019>.
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. 2021. "DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 030-DETS-IETSI-2021 EFICACIA Y SEGURIDAD DE HIPOTERMIA TERAPÉUTICA DE CUERPO COMPLETO CON MANTAS TÉRMICAS EN RECIÉN NACIDOS DE 35 SEMANAS O MÁS CON ASFIXIA PERINATAL Y ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO ISQUÉMICA MODERADA O SEVERA." http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_030_DETETS_2021.pdf.
- Kadivar, Maliheh, Elahe Movahedi Moghadam, Reza Shervin Badv, Raziye Sangsari, and Maryam Saedy. 2019. "A Comparison Of Conventional Electroencephalography With Amplitude-Integrated EEG In Detection Of Neonatal Seizures." *Medical Devices: Evidence and Research* 12 (December): 489–96. <https://doi.org/10.2147/MDER.S214662>.

- Malone, Aileen, C. Anthony Ryan, Anthony Fitzgerald, Louise Burgoyne, Sean Connolly, and Geraldine B. Boylan. 2009. "Interobserver Agreement in Neonatal Seizure Identification." *Epilepsia* 50 (9): 2097–2101. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02132.x>.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015. "Clinical Practice Guidelines on Perinatal Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy on Newborns." MSSSI and AQUAS.
- Murray, D. M., G. B. Boylan, I. Ali, C. A. Ryan, B. P. Murphy, and S. Connolly. 2008. "Defining the Gap between Electrographic Seizure Burden, Clinical Expression and Staff Recognition of Neonatal Seizures." *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 93 (3): F187-191. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.086314>.
- National Institute for Health and Care Excellence. 2010. "Therapeutic Hypothermia with Intracorporeal Temperature Monitoring for Hypoxic Perinatal Brain Injury | Guidance | NICE." NICE. 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg347>.
- Rakshasbhuvankar, Abhijeet, Saritha Paul, Lakshmi Nagarajan, Soumya Ghosh, and Shripada Rao. 2015. "Amplitude-Integrated EEG for Detection of Neonatal Seizures: A Systematic Review." *Seizure* 33 (December): 90–98. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.09.014>.
- Shellhaas, Renée A., Taeun Chang, Tammy Tsuchida, Mark S. Scher, James J. Rivello, Nicholas S. Abend, Sylvie Nguyen, Courtney J. Wusthoff, and Robert R. Clancy. 2011. "The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates." *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 28 (6): 611–17. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31823e96d7>.
- Takenouchi, Toshiki, Osuke Iwata, Makoto Nabetani, and Masanori Tamura. 2012. "Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy: JSPNM & MHLW Japan Working Group Practice Guidelines Consensus Statement from the Working Group on Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy, Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Japan, and Japan Society for Perinatal and Neonatal Medicine (JSPNM)." *Brain & Development* 34 (2): 165–70. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.06.009>.
- Wirrell, E. C., E. A. Armstrong, L. D. Osman, and J. Y. Yager. 2001. "Prolonged Seizures Exacerbate Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Damage." *Pediatric Research* 50 (4): 445–54. <https://doi.org/10.1203/00006450-200110000-00005>.
- Wyckoff, Myra H., Jonathan Wyllie, Khalid Aziz, Maria Fernanda de Almeida, Jorge Fabres, Joe Fawke, Ruth Guinsburg, et al. 2020. "Neonatal Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations." *Circulation* 142 (16_suppl_1): S185–221. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000895>.



VIII. ANEXO

ANEXO N.º 1. Condiciones de uso

Los pacientes que serán intervenidos con hipotermia terapéutica a cuerpo completo con mantas térmicas, son elegibles para monitorización con el electroencefalograma de amplitud integrada y deben cumplir con los criterios descritos en el Anexo N.º 1 del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 030-DETS-IETSI-2021.

 <p>Diagnóstico/ condición de salud</p>	<p>Recién nacidos de 36 semanas o más de gestación, menos de 6 horas de vida, con asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa.</p>
<p>Grupo etario</p>	<p>Recién nacidos con menos de 6 horas de vida.</p>
 <p>Condiciones clínicas o quirúrgicas del paciente elegible</p>	<p>Pacientes con asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa.</p> <p>Además, los pacientes no deben tener ninguna de las siguientes condiciones: malformaciones congénitas mayores, cromosopatías incompatibles con la vida, retardo del crecimiento intrauterino (peso al nacer por debajo del percentil 10 para la edad gestacional), patologías quirúrgicas severas, o criterios de severidad (bradicardia mantenida, midriasis paralítica, ausencia de reflejo corneal).</p>
 <p>Presentar la siguiente información debidamente documentada en el expediente de solicitud de uso de la tecnología</p>	<p>Diagnóstico de asfixia perinatal y diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica</p> <p>Diagnóstico de asfixia perinatal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • APGAR menor de 5 a los 5 o 10 minutos. • Necesidad de reanimación cardiopulmonar. • Acidosis (pH menor a 7) • Déficit de base menor de -12 <p>Diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a severa, según escala de Thompson.</p>
 <p>Presentar la siguiente información de seguimiento clínico a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses posintervención (consignar en la historia clínica)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación neurológica (parálisis cerebral, epilepsia) • Evaluación neurosensorial (déficit visual o auditivo). • Evaluación del desarrollo cognitivo y psicomotor mediante test de Bailey. • Reporte de eventos adversos.

*El médico solicitante de la tecnología debe pertenecer a la especialidad de neonatología de la Unidad de Cuidados Intensivos neonatales.

**Solo en establecimientos de salud de nivel III o superior.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

PRIMERAS ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 11 de marzo de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (Hypothermia, Induced[Mesh] OR Hypotherm*[tiab]) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR Hypoxia Ischem*[tiab] OR Ischemia-Hypoxi*[tiab] OR Encephalopath*[tiab]) AND (aEEG[tiab] OR a-EEG[tiab] OR (Amplitude-Integrated[tiab]) AND (Electroencephalography[Mesh] OR Electroencephalogr*[tiab] OR EEG[tiab])) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Clinical Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	24

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 11 de marzo de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Hypothermia, Induced] explode all trees	985
	#2 Hypotherm*:ti,ab,kw	4540
	#3 #1 OR #2	4540
	#4 MeSH descriptor: [Hypoxia-Ischemia, Brain] explode all trees	244
	#5 (Hypoxia NEAR/3 Ischem*):ti,ab,kw	387
	#6 (Ischemia NEAR/3 Hypoxi*):ti,ab,kw	397
	#7 Encephalopath*:ti,ab,kw	3641
	#8 #4 OR #5 OR #6 OR #7	3833
	#9 aEEG:ti,ab,kw	71
	#10 a-EEG:ti,ab,kw	87
	#11 #9 OR #10	89
	#12 MeSH descriptor: [Electroencephalography] explode all trees	5268
	#13 Electroencephalogr*:ti,ab,kw	10056
	#14 EEG:ti,ab,kw	7870
	#15 #12 OR #13 OR #14	12952
	#16 #11 OR #15	12952
	#17 #8 AND #16	317

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 11 de marzo de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (MH Hypothermia, Induced OR Hypotherm\$ OR Hipotermi\$) AND (MH Hypoxia-Ischemia, Brain OR Hypoxia OR Hipoxia OR Ischem\$ OR Encephalopath OR Encefalopat\$) AND (aEEG OR a-EEG OR (Amplitud\$ AND Integra\$) AND (MH Electroencephalography OR Electroencefalogr OR Electroencefalogra\$ OR EEG)) [Words]	3



SEGUNDA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tabla 4. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 11 de marzo de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (Hypothermia, Induced[Mesh] OR Hypotherm*[tiab]) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR Hypoxia Ischem*[tiab] OR Ischemia-Hypoxi*[tiab] OR Encephalopath*[tiab]) AND (aEEG[tiab] OR a-EEG[tiab] OR (Amplitude-Integrated[tiab]) AND (Electroencephalography[Mesh] OR Electroencefalogr*[tiab] OR EEG[tiab])) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Clinical Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	24
	#2 (Hypothermia, Induced[Mesh] OR Hypotherm*[tiab]) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR Hypoxia Ischem*[tiab] OR Ischemia-Hypoxi*[tiab] OR Encephalopath*[tiab]) AND (aEEG[tiab] OR a-EEG[tiab] OR (Amplitude-Integrated[tiab]) AND (Electroencephalography[Mesh] OR Electroencefalogr*[tiab] OR EEG[tiab]))	138
	#3 #2 NOT #1	114

