



**UNIVERSIDADE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA**

TRABALLO FIN DE GRADO DE MEDICINA

TÍTULO: Hipotermia terapéutica: utilización en cuidados neurocríticos post parada cardiorrespiratoria en pediatría.

AUTOR: Silvia Bravo Ruiz

COTITOR: Manuel Ortiz Pallarés

TITORA: Ana Concheiro Guisán

Departamento: Pediatría/UCI pediátrica/Hospital Álvaro Cunqueiro

Curso Académico: 2020-2021

Convocatoria: Xuño 2021

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
1. PARADA CARDIORRESPIRATORIA EN PEDIATRÍA	6
1.1. Incidencia y supervivencia	6
1.2. Etiología	7
2. SÍNDROME POST PARADA (SPP)	7
2.1. Componentes	7
2.2. Fases	8
3. HIPOTERMIA TERAPÉUTICA (HT)	8
3.1. Mecanismo de acción	9
3.2. Fases	9
3.3. Tipos	9
3.4. Efectos secundarios	10
4. ESCALAS DE RESULTADOS NEUROCONDUCTUALES	11
5. JUSTIFICACIÓN DEL USO DE HIPOTERMIA EN SITUACIÓN DE PARADA	11
5.1. Evidencias	11
5.2. Fundamento del uso de la hipotermia	12
OBJETIVOS	13
MATERIAL Y MÉTODOS	14
1. TIPO DE ESTUDIO	14
2. BÚSQUEDA	14
2.1. Criterios de elegibilidad	14

2.2. Fuentes de información	14
2.3. Estrategia de búsqueda	14
3. SELECCIÓN DE ESTUDIOS	15
3.1. Criterios de inclusión	15
3.2. Criterios exclusión	15
4. EXTRACCIÓN DE DATOS	15
4.1. Proceso de extracción de datos	15
4.2. Datos extraídos	15
RESULTADOS	17
1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS	17
2. ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS	19
2.1. Intervención terapéutica de la revisión	19
2.2. Análisis de resultados	19
2.3. Criterios inclusión/exclusión	23
DISCUSIÓN	24
1. RESUMEN DE LA EVIDENCIA	24
2. LIMITACIONES	25
3. INTERPRETACIÓN	26
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	28
ANEXOS	31

RESUMEN

Introducción: La hipotermia terapéutica (HT) ha demostrado su efectividad para mejorar el pronóstico neurológico en determinadas patologías como la encefalopatía hipóxico–isquémica neonatal. En esta revisión sistemática se evaluará la evidencia disponible sobre la aplicación de esta técnica para mejorar el pronóstico neurológico en casos de parada cardiorrespiratoria en la edad pediátrica, valorando las diferencias de supervivencia y secuelas neurológicas entre pacientes sometidos o no sometidos a esta terapia, y así estimar su eficacia.

Objetivos: Evaluar la diferente supervivencia y secuelas neurológicas que se observa entre pacientes tratados con hipotermia terapéutica y los que no, tras una parada cardiorrespiratoria (PCR) en pacientes pediátricos, y a partir de estos resultados dilucidar si se recomienda o se desaconseja esta intervención por estimar que los riesgos superan al beneficio esperable.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática introduciendo los términos MeSH “hypotermia, induced”, “heart arrest”, “Post-Cardiac Arrest Syndrome” en las bases de datos PubMed/MEDLINE y Cochrane para localizar los ensayos clínicos aleatorizados más relevantes. Se seleccionaron los estudios siguiendo unos criterios de inclusión/exclusión. Se extrajeron los datos más relevantes para su posterior estudio.

Resultados: Finalmente 9 estudios cumplieron los criterios de inclusión. En ninguno de ellos se encontraron diferencias significativas entre supervivientes sometidos o no a hipotermia con respecto a VABS-II (Escala de comportamiento de Vineland, 2ª edición).

Conclusiones: La evidencia actual no ha demostrado cambios significativos en cuanto a supervivencia y/o supervivencia libre de secuelas con relación al empleo en niños con PCR.

Palabras claves: hipotermia terapéutica, niños, parada cardiorrespiratoria.

RESUMO

Introdución: A hipotermia terapéutica demostrou a súa eficacia para mellorar o pronóstico neurolóxico en certas patoloxías como a encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. Nesta revisión sistemática avaliarase a evidencia dispoñible sobre a aplicación desta técnica para mellorar o pronóstico neurolóxico en casos de parada cardiorrespiratoria en idade pediátrica, valorando as diferenzas de supervivencia e secuelas neurolóxicas entre os pacientes sometidos ou non a esta terapia e estimar así a súa eficacia.

Obxectivos: Avaliar a diferente supervivencia e secuelas neurolóxicas observadas entre os pacientes tratados con hipotermia terapéutica e os que non, despois dunha parada cardiorrespiratoria (PCR) en pacientes pediátricos e, baseado nestes resultados, dilucidar se se recomenda ou desaconsella esta intervención por estimar que os riscos superan o beneficio esperable.

Material e métodos: Levouse a cabo unha revisión sistemática introducindo os termos MeSH “hypotermia, induced”, “hear arrest”, “Post-Cardiac Arrest Syndrom” nas bases de datos PubMed /MEDLINE e Cochrane para localizar os ensaios clínicos aleatorios máis relevantes. Seleccionáronse seguindo criterios de inclusión/exclusión, e extraéronse os datos máis relevantes para un posterior estudo.

Resultados: Finalmente 9 estudos cumpriron os criterios de inclusión. En ningún deles se atoparon diferenzas significativas entre os superviventes sometidos ou non a hipotermia con respecto ao VABS-II.

Conclusións: A evidencia actual non demostrou cambios significativos en termos de supervivencia e/o u supervivencia libre de secuelas en relación ao emprego en nenos con PCR.

Palabras chave: hipotermia terapéutica, nenos, parada cardiorrespiratoria.

ABSTRACT

Introduction: Therapeutic hypothermia has shown its effectiveness to improve the neurological prognosis in certain pathologies such as neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. In this systematic review, the available evidence of the application of this technique to improve the neurological prognosis in cases of cardiorespiratory arrest in pediatric age will be evaluated, assessing the differences in survival and neurological sequelae between patients submitted or not submitted to this therapy, and thus estimate its effectiveness.

Objectives: To assess the different survival and neurological sequelae observed between patients treated with therapeutic hypothermia and those who were not, after cardiorespiratory arrest in pediatric patients, and based on these results, to determine whether this intervention is recommended or discouraged due to estimating that the risks exceed the expected benefit.

Material and methods: A systematic review was carried out introducing the MeSH terms "hypothermia, induced", "heart arrest", "Post-Cardiac Arrest Syndrome" in the PubMed / MEDLINE and Cochrane databases to locate the most relevant randomized clinical trials. Studies were selected following inclusion / exclusion criteria, and the most relevant data were extracted for later study.

Results: Finally, 9 studies met the inclusion criteria. In none of them were significant differences found between survivors subjected or not to hypothermia with respect to VABS-II.

Conclusions: Current evidence has not shown significant changes in terms of survival and/or sequela-free survival in relation to employment in children with cardiorespiratory arrest.

Key words: therapeutic hypothermia, children, cardiorespiratory arrest.

INTRODUCCIÓN

1. PARADA CARDIORRESPIRATORIA EN PEDIATRÍA.

La parada cardiorrespiratoria (PCR) es una interrupción brusca, inesperada y potencialmente reversible de la circulación y respiración espontánea. Una situación de muerte clínica, que puede recuperarse si se trata en los primeros minutos de su presentación.

Las maniobras y procedimientos de reanimación cardiopulmonar (RCP) evitan la aparición de procesos celulares irreversibles, especialmente cerebrales, impidiendo que la muerte clínica dé lugar a muerte biológica o daño neurológico irreparable. Por ello el fin esencial de la RCP es la “resucitación cerebral”. (1)

1.1. Incidencia y supervivencia:

La parada cardíaca es un evento devastador que sufren tanto niños como adultos. Es infrecuente en la edad pediátrica y conlleva una disminución de la supervivencia y aparición de morbilidad neurológica. (2)(3)

La gravedad de las fases de la PCR es diferente si dicha parada tiene lugar dentro (“Parada cardíaca intrahospitalaria”: PCIH) o fuera del hospital (“Parada cardíaca extrahospitalaria”: PCEH). Esto se debe, entre otros factores, a la presencia de testigos, a la calidad de sus acciones, las condiciones previas del paciente, la causa del paro o el tiempo que se tarde en administrar RCP y la calidad de esta. Por ello describiremos sus características por separado. (4)

Datos recogidos en una revisión sistemática de Cochrane (2) indican que la incidencia de PCEH se estima en 8 a 20/100.000 niños/año siendo la PCIH 100 veces más frecuente en niños hospitalizados. También señala que de un 2% a 6% de los niños ingresados en una unidad de pediatría de cuidados intensivos (UCIP) sufren un paro cardíaco durante su estancia en estas unidades.

Las tasas de supervivencia al alta hospitalaria de los niños que sufren PCIH son del 15% al 30%, mientras que aquellos que sufren un PCEH tienen una peor tasa de supervivencia (5% a 12%). Algunos trabajos proponen que sólo de un 0,3% a un 4% de los niños que sufren una PCEH sobreviven sin secuelas neurológicas (2).

1.2. Etiología:

Es diferente a la de los adultos: en los niños los trastornos respiratorios que dan lugar a hipoxia preceden más frecuentemente a la parada cardiorrespiratoria. (5)

Las causas más comunes de PCEH en niños son muerte súbita infantil, ahogamiento y trauma y en caso de PCIH es mayoritariamente secundario a insuficiencia respiratoria, hipotensión, hipoperfusión, insuficiencia cardíaca congestiva o infección. (6) (7)

2. SÍNDROME POST PARADA (SPP).

El SPP es una entidad clínica producida tras las maniobras de RCP que consiguen la recuperación de la circulación espontánea (RCE) en una víctima de parada cardíaca súbita (PCS). (8)

En el momento del paro cardíaco se genera una deuda de oxígeno y una acidosis metabólica generalizada, que da lugar a una isquemia corporal. Si tras las maniobras de RCP se recupera la circulación espontánea, se presenta el cuadro de SPP, que se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica, en la que intervienen el sistema inmunológico y la coagulación. El daño celular lo produce la actividad de la enzima calpaína y la peroxidación que producen los radicales libres de oxígeno, que intervienen por primera vez en la fase de isquemia global y continúan durante la reperfusión, pudiendo llegar a producir daños sobre múltiples órganos y tejidos. (8) (9)

Tanto la intensidad como la gravedad de dichas secuelas clínicas dependen de la duración del intervalo PCS-RCE y del tiempo transcurrido desde la PCS hasta el inicio de la RCP. Ya que si se consigue rápidamente la RCE este síndrome podría no ocurrir. (8)

2.1. Componentes:

Los componentes de este síndrome son:

- 1) Persistencia de la enfermedad desencadenante. Se debe diagnosticar y tratar la causa desencadenante, ya que si no corre el riesgo de sufrir una lesión secundaria o recurrencia de la causa.
- 2) Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Consiste en un estado similar a la sepsis, con citocinas elevadas, endotoxinas en plasma, activación de vías de coagulación e inhibición de vías anticoagulantes. (4)
- 3) Daño miocárdico post parada, como consecuencia del aturdimiento miocárdico y disfunción sistólica y diastólica, producida por depleción de depósitos de alta energía, ATP y depósito de calcio en el citoplasma de los miocitos.
- 4) Daño cerebral post parada. Se debe a la isquemia y se ve potenciado por la generación de radicales libres de oxígeno tóxicos y la pérdida de la autorregulación cerebral, haciendo que la presión de perfusión dependa directamente de la presión arterial sistémica.

El daño cerebral post-parada es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad (8), ya que el cerebro tiene una tolerancia limitada a la isquemia, la hiperemia o al edema (4), y es en la que nos vamos a centrar en este trabajo.

2.2. Fases: (8)

Durante todas las fases del SPP, el objetivo de la atención se centra en limitar las lesiones en curso y la recurrencia del paro cardíaco. Usaremos un criterio fisiológico para determinar las distintas fases como es el tiempo transcurrido:

1. Fase inmediata: los primeros 20 minutos tras la RCE.
2. Fase precoz: es el intervalo tras las RCE (20 minutos) hasta 6-12 horas. Es el momento en que las intervenciones precoces tienen mayor efectividad.
3. Fase intermedia: desde las 6-12 a 72 horas, es el período en el que los mecanismos de lesión aún siguen activos y se debe mantener un tratamiento intensivo.
4. Fase de recuperación: a partir de las 72 horas hasta el día 7. El inicio es diferente según cada paciente, y puede verse influenciado por diversos factores (como es el caso de la hipotermia terapéutica). En esta fase el pronóstico se hace más fiable y los resultados más predecibles.
5. Fase de rehabilitación: Desde el alta hospitalaria hasta alcanzar la máxima función, actualmente se empieza durante la fase intermedia o de recuperación.(8)

3. HIPOTERMIA TERAPÉUTICA (HT):

La hipotermia terapéutica es el proceso de reducción de la temperatura corporal central en 3-4°C, de manera controlada e intencionada, con la finalidad de limitar el daño neurológico que se produce tras la RCE. (10)(11)

Se pueden considerar distintos grados de hipotermia: hipotermia leve (33-36°C), moderada (28-33°C), profunda (10-28°C) y ultraprofunda (<5°C). En los estudios sobre neuroprotección existe una enorme confusión al referirse al grado de hipotermia debido a que la mayoría de los ensayos clínicos se han realizado con temperaturas entre 32 y 34°C, y los términos hipotermia leve, hipotermia moderada e hipotermia leve-moderada se han utilizado indistintamente para referirse a este rango de temperatura.(12)

La inducción de la hipotermia en el cerebro tiene diferentes efectos. La reducción de la temperatura en 1°C disminuye el metabolismo cerebral en un 6-7%. Puede llegar a mejorar la relación de aporte y consumo de oxígeno, muy beneficioso para las áreas cerebrales isquémicas. Disminuye la presión intracraneal (PIC), se cree que, por un descenso del volumen de sangre intracraneal por vasoconstricción. Otro mecanismo es su capacidad anticósmica. (11) (12)

3.1. Mecanismo de acción:

Los mecanismos por los que la HT tienen un efecto terapéutico en el daño cerebral post-PCR no se conocen con exactitud. El principal parece ser la disminución del metabolismo cerebral, pero la HT tiene una acción múltiple suprimiendo importantes vías de lesión que se activan en la fase latente. (La fase latente constituye un periodo durante el cual una intervención terapéutica puede potencialmente aminorar la lesión cerebral y, por ello se corresponde con el periodo de “ventana terapéutica”). (11)

Se postula que los mecanismos de neuroprotección son debidos a varios factores: (12)

- Reducción del metabolismo neuronal.
- Efecto en el flujo cerebral.
- Bloqueo de mecanismos excitotóxicos.
- Antagonismo del calcio.
- Preservación de la síntesis proteica.
- Disminución del edema neurogénico.
- Modulación de la respuesta inflamatoria.
- Modulación de la apoptosis neuronal.

3.2. Fases:

El tratamiento con HT se divide en diferentes fases: inducción, mantenimiento, recalentamiento y normotermia: (13)

- Inducción: En esta fase el objetivo es conseguir una temperatura corporal generalmente inferior a 34°C lo más rápido posible.
- Mantenimiento: el objetivo es controlar rigurosamente la temperatura central, con pequeñas o ninguna fluctuación (0.2-0.5°C).
- Recalentamiento: Se aumenta la temperatura de manera lenta y controlada (0.1-0.2°C por hora).
- Normotermia controlada: En esta fase se debe mantener temperatura de 36 a 37.5°C, para evitar efectos deletéreos del incremento de la temperatura.

Está indicado el inicio precoz del enfriamiento y el mantenimiento de una temperatura estable de 32-34°C durante 24h y luego proceder a un recalentamiento controlado con leves aumentos de 0.3 a 0.5°C hasta restablecer los 37°C (13).

3.3. Tipos: (14)

- Según el método de aplicación:
 - HT pasiva: No inducida. No se aplican medidas de calentamiento activo. Se consigue apagando las fuentes exógenas de calor.
 - HT inducida: Por equipos que, mediante enfriamiento corporal total, o selectivo de la cabeza, permiten enfriar y mantener la temperatura central con escasa variabilidad durante todo el proceso. Pueden ser manuales o con servocontrol estos últimos son los que garantizan temperaturas más estables y menos fluctuaciones.

- Equipos de enfriamiento de “baja gama” como ventiladores de aspa o bolsas de gel /frío/hielo, botellas de agua, gorros de hielo o colchones de enfriamiento/calentamiento, que tienen como desventajas un difícil control de la hipotermia, importantes variaciones regionales y mayor disconfort en el recién nacido.
- Según el área de aplicación:
- HT Total (Corporal): Se usan equipos por los que circula agua o fluido de enfriamiento a diferentes temperaturas (6-40°C), hasta llegar a un colchón/manta de hipotermia o envoltura corporal, que permite enfriar y recalentar al paciente. Pueden incorporar servocontrol de temperatura.
- HT Regional (Cerebral selectiva): Exclusivo para el enfriamiento cerebral neonatal. Consta de pantalla de control, unidad de enfriamiento y “gorro de hipotermia” por el que circula agua entre 8-20°C para mantener la temperatura rectal entre 34-35°C. Se ideó para minimizar los posibles efectos secundarios de la HT a nivel sistémico.

3.4. Efectos secundarios:

Los clasificamos en: (15)

- Frecuente:
 - Cambios cardiovasculares: aumento de la presión venosa, PVC (presión venosa central) y saturación mixta venosa, disminución tanto de la frecuencia como del gasto cardíaco.
 - Cambios ECG: bradicardia, aumento de los intervalos PR y QT, aumento del complejo QRS, arritmias (pueden desarrollarse a temperaturas de 28-30°C)
 - Desorden electrolítico: pérdida de K, Mg, P y Ca. En fase de recalentamiento hay riesgo de hiperpotasemia debido al desplazamiento extracelular.
 - Deterioro de la cascada de coagulación.
 - Escalofríos.
 - Resistencia a la insulina, hiperglucemia.
 - Otras alteraciones en las pruebas de laboratorio: Elevación amilasa, enzimas hepáticas, lactato, ácidos cetónicos y glicerol y disminución de glóbulos blancos y plaquetas, hematocrito y acidosis leve.
 - Cambios en el metabolismo farmacológico.
- Intermedio:
 - Hipovolemia, hipotensión debido a la hipovolemia.
 - Mayor riesgo de infección, sobre todo de las vías respiratorias y de heridas.
 - Úlceras por decúbito (por vasoconstricción en la piel, inmovilización e inmunosupresión).
- Raro:
 - Sangrado.

4. ESCALAS DE RESULTADOS NEUROCONDUCTUALES: (16)

Estas herramientas son necesarias para obtener resultados homogéneos, reproducibles y fácilmente comparables de las medidas de neuroprotección. Existen varias escalas para valorar el estado neurológico de los niños, la más usada en los estudios que hemos revisado es:

- VABS- II: Escala de comportamiento de Vineland, 2ª edición.

Esta escala mide las habilidades funcionales y proporciona puntuaciones estándar corregidas por edad (media=100 Desviación estándar=15) en 4 dominios y uno opcional: (16)

- Comunicación.
- Habilidades de la vida diaria.
- Socialización.
- Habilidades motoras.
- Comportamiento desadaptativo.

Cada uno de ellos a su vez tiene un subdominio con elementos secuenciados según el desarrollo, empezando con habilidades observadas en la infancia. (17)

Las escalas están disponibles en tres formatos, encuesta, entrevista y formulario de calificación de padres/cuidadores.

Los resultados pueden describirse mediante niveles adaptativos y desadaptativos, estos resultados se califican como promedio, elevados o clínicamente significativos. (17)

5. JUSTIFICACIÓN DEL USO DE HIPOTERMIA EN SITUACIÓN DE PARADA.

5.1. Evidencias:

La hipotermia terapéutica ha demostrado su eficacia en adultos tras una parada cardíaca debido a una fibrilación ventricular (18) y en la neuroprotección de neonatos con hipoxia isquémica encefalopática secundaria a asfixia en el parto (19).

Sabemos que el inicio precoz puede favorecer el efecto neuroprotector, y aunque está demostrado en determinadas situaciones como la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) neonatal, aún no está clara su aplicabilidad en otros rangos de edad. (11).

Las guías ILCOR (20) consideran el uso de la HT tras un paro cardíaco en niños a pesar de que su eficacia no se haya demostrado.

5.2. Fundamento del uso de la hipotermia:

El paro cardiopulmonar en niños es poco frecuente, pero debido al devastador desenlace que padecen estos pacientes prima un estudio para intentar mejorar la supervivencia y disminuir las lesiones neurológicas con las que acaban los que sí sobreviven.

Es conveniente la búsqueda y evaluación de nuevas herramientas terapéuticas debido a la relativa escasez de recursos que existen para afrontar esta patología.

Cabe mencionar que las secuelas de los supervivientes causan un gran impacto social y económico, tanto en la familia como en el medio sanitario, por lo que, sería deseable un mejor conocimiento de la hipotermia terapéutica para no solo mejorar la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes, si no disminuir los costes que implica.

Por todo ello, con esta revisión queremos comprobar si el actual estado de conocimiento aporta nueva información para hacer recomendaciones más concretas.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Realizar una revisión sistemática orientada a evaluar la eficacia de la hipotermia terapéutica (HT) en pacientes pediátricos tras una parada cardio-respiratoria

Objetivos secundarios

- Analizar si existe una reducción en la tasa de mortalidad, es decir un incremento de supervivencia en aquellos niños tratados con hipotermia frente a los que no la reciben.
- Estimar si existe una reducción en la de supervivencia libre de secuelas neurológicas entre aquellos niños tratados con hipotermia frente a los que no la reciben.
- Con la información obtenida dilucidar si es o no recomendable aplicar esta terapia por estimar que los riesgos superan al beneficio esperable.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Para la realización de este trabajo, se decide realizar una revisión sistemática de los ensayos clínicos existentes, siguiendo los criterios de calidad del consenso PRISMA. (21)

2. BÚSQUEDA

2.1. Criterios de elegibilidad:

Se realiza una revisión sistemática de la bibliografía publicada, buscando aquellos estudios que cumplan las siguientes características (siguiendo el esquema PICoR):

- Paciente: niños que sufren PCR reanimada, excluyendo eventos perinatales relacionados con encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal.
- Intervención: aplicación de hipotermia terapéutica.
- Comparación: no aplicación de hipotermia terapéutica.
- Resultados: Porcentaje de supervivencia y tasa o porcentaje de secuelas neurológicas.

2.2. Fuentes de información:

Para la búsqueda se han consultado dos bases de datos: Pubmed/Medline y Cochrane Central (que incluye base de datos propia, además de datos de MEDLINE y Embase).

2.3. Estrategia de búsqueda:

Se utilizaron las combinaciones de las siguientes palabras clave: “children”, “cardiac arrest” y “therapeutic hypothermia”. Para que la búsqueda fuera más específica se decidió usar los términos Mesh “hypothermia, induced”, “hear arrest”, "Post-Cardiac Arrest Syndrome". Entre ellos se estableció relación mediante los operadores booleanos u operadores lógicos “AND” y “OR”.

Para la búsqueda en Cochrane se añadió “Children”, ya que esta base de datos no permite discriminar por edad como Pubmed.

La búsqueda final resultó: (((“Heart Arrest”[Mesh])) OR "Post-Cardiac Arrest Syndrome"[Mesh]) AND "Hypothermia, Induced"[Mesh] incluyendo en el buscador los límites de ensayo clínico, en humanos y en población pediátrica publicados los últimos

10 años hasta el 23 de Marzo de 2021. Los idiomas admitidos para los artículos fueron el español y el inglés.

3. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Los resúmenes de los estudios obtenidos se estimaron en base a los siguientes criterios:

3.1. Criterios de inclusión:

- Diseño del estudio: Ensayo clínico aleatorizado.
- Participantes: Niños entre más de 48h y 18 años que sufren parada cardiorrespiratoria reanimada.
- Intervención: Aplicación de la hipotermia terapéutica.
- Comparación: Aplicación de normotermia.
- Resultado principal a estudio: Supervivencia y secuelas neurológicas.
- Año de publicación: 10 últimos años.
- Idioma de la publicación: Inglés y Español.

3.2. Criterios exclusión:

- Diseño del estudio: Revisión sistemática, revisión, metaanálisis.
- Participantes: Neonatos con encefalopatía hipóxica isquémica neonatal (asfixia del parto) y adultos (> 18 años).
- Intervención y comparación: Estudios que no comparen hipotermia versus normotermia.
- Resultado a estudio: No evalúen supervivencia o secuelas neurológicas.
- Año de publicación: Período que no abarque los 10 últimos años.
- Idioma: Otros que no sean inglés y español.

4. EXTRACCIÓN DE DATOS

4.1. Proceso de extracción de datos

Los datos de los artículos finalmente seleccionados se sacaron del texto completo original. Se incluyen los datos que cumplen las características previamente descritas.

4.2. Datos extraídos:

Se extraen datos generales para el análisis cualitativo del estudio y sus características.

a) Características del estudio:

- Revista del estudio.
- Autor del estudio.
- Año de publicación.
- Tamaño muestral.

b) Calidad de los estudios:

- Tipo de estudio.
- Selección de muestra y su aleatorización: Explicar el tipo de elección de un grupo de sujetos adecuados para el tratamiento en estudio. Observar el tipo de asignación al azar que utiliza cada estudio.
- Aplicación de la intervención: Determinar el tipo de enmascaramiento utilizado.
- Análisis por intención de tratar frente a análisis por protocolo.

c) Características de la intervención:

- Temperatura de la hipotermia y normotermia.
- Tiempo de la aplicación de hipotermia y normotermia.

d) Características de los grupos:

- Tamaño del grupo de hipotermia y normotermia.
- Edad en los grupos.

e) Para el análisis de los resultados se extraen los siguientes datos:

- Supervivientes con buen resultado neuroconductual (VABS-II \geq 70) al año.
- Supervivencia tras un año.
- Secuelas: Variación de la función neuroconductual al año.

RESULTADOS

1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Una vez realizada la búsqueda sistemática en las bases de datos y aplicado los criterios de inclusión/ exclusión, se obtienen 9 ensayos clínicos que analizaremos.

El proceso de selección se muestra en el diagrama de flujo:

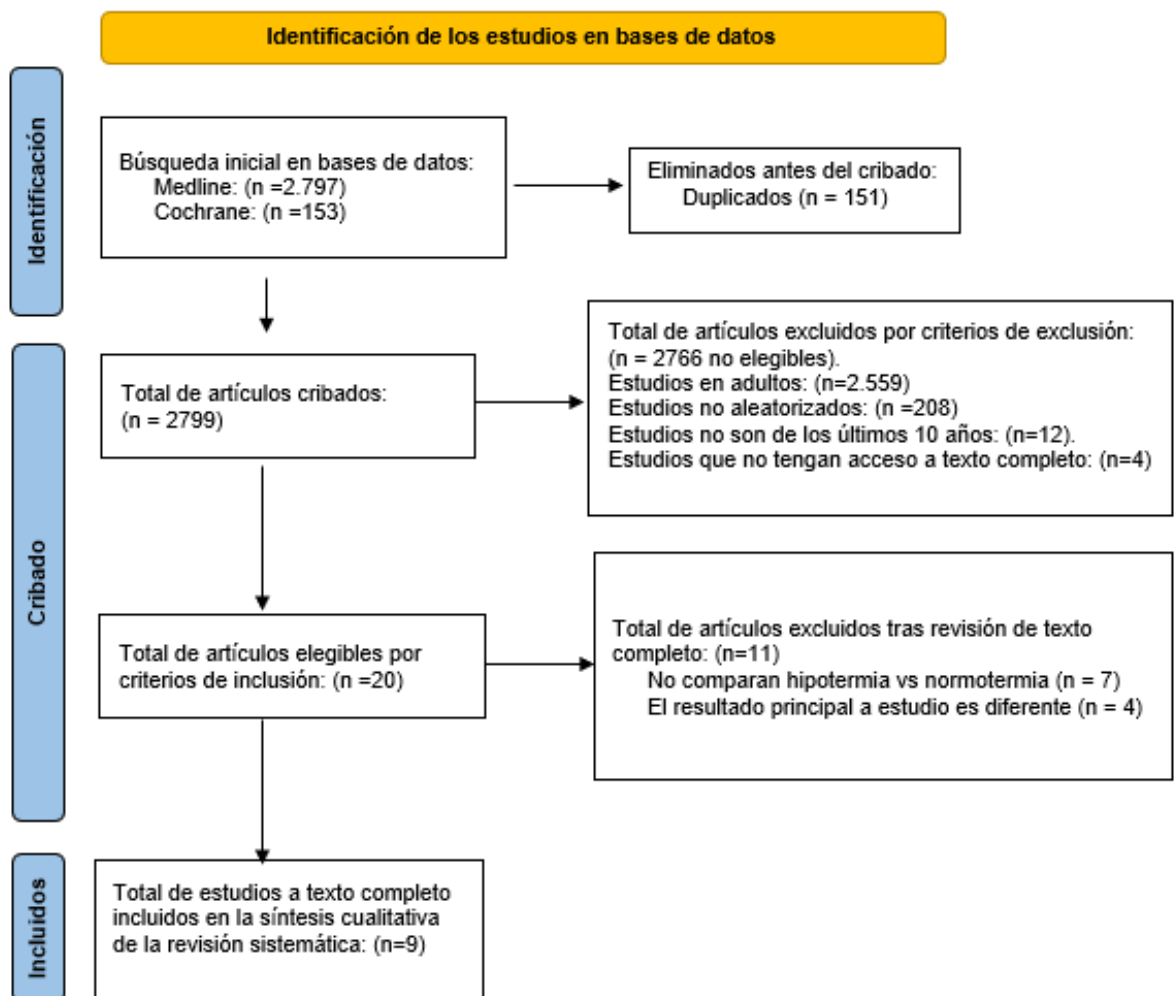


Figura 1: Diagrama de flujo

SILVIA BRAVO RUIZ

Los 9 estudios clínicos finalmente analizados son:

- Moler (2015). “Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in children”. (22)
- Slomine (2015) “Neurobehavioral outcomes in children after out-of-hospital cardiac arrest”. (16)
- Moler (2016). “Targeted temperature management after pediatric cardiac arrest due to drowning: outcomes and complications”. (23)
- Meert (2016) “Exploring the safety and efficacy of targeted temperature management amongst infants with out-of-hospital cardiac arrest due to apparent life threatening events. (24)
- Moler (2017) “Therapeutic hypothermia after in-hospital cardiac arrest in children”. (25)
- Topijan (2017) “Association of early postresuscitation hypotension with survival to discharge after targeted temperature management for pediatric out-of-hospital cardiac arrest: secondary analysis of a randomized clinical trial”. (26)
- Slomine (2018) “Neurobehavioural outcomes in children after in-hospital cardiac arrest”. (27)
- Schofield (2018) “Therapeutic hypothermia after paediatric cardiac arrest: pooled randomized controlled trials”. (28)
- Moler (2019) “Pediatric out-of-hospital cardiac arrest: time to goal target temperature and outcomes”. (29)

2. ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS

2.1. Intervención terapéutica de la revisión:

La duración del tratamiento fue de 120 horas en cada grupo.

Los pacientes que fueron asignados a HT fueron paralizados y sedados farmacológicamente. Se utilizó una unidad de manejo de temperatura Blanketrol III, con mantas para mantener una temperatura central de 33.0°C (rango, 32,0 a 34,0) durante 48 horas. A continuación, los pacientes se recalentaron durante al menos 16 horas hasta 36,8°C (rango, 36,0 a 37,5); manteniéndola hasta finalizar la intervención.

Los pacientes que fueron asignados a Normotermia (NT) recibieron la misma atención, excepto que la temperatura central se mantuvo con la unidad de control de temperatura a 36,8°C (rango, 36,0 a 37,5). Se utilizó la monitorización dual de la temperatura central (temperatura esofágica, rectal o vesical) y un modo automático en la unidad de control de la temperatura. En los pacientes que recibieron oxigenación extracorpórea por membrana (ECMO) en el momento de la aleatorización o posteriormente, se utilizó ECMO con un solo monitor de temperatura central para el control de la temperatura.

2.2. Análisis de resultados:

Para establecer el valor significativo de los estudios que vamos a analizar a continuación, cogemos como punto $p < 0.05$ con un IC 95%.

ARTÍCULO	OBJETIVO PRINCIPAL	MUESTRA	TIPO ESTUDIO	RESULTADOS RELEVANTES	POSIBLES SESGOS
Moler, NEJM 2015	Evaluar la eficacia de la HT y la NT para mejorar los resultados tras un paro cardíaco extrahospitalario.	Pacientes pediátricos con PCR extrahospitalaria N = 295 (edad > 48h < 18 años) 155 HT 140 NT	EC aleatorizado multicéntrico prospectivo Randomizado Por bloques y estratificada según el centro clínico y la edad de ingreso. Por intención de tratar.	Supt. VABS-II \geq 70: no significativo (IC 95% 0.86-2.76, p = 0.14). Secuelas: no significativo (p = 0.13) . Sup. \geq 1a: no significativo (IC 95%, 0.93 a 1.79; p= 0.13).	Criterios de selección estrictos, posible muestra no representativa de la población. No es posible enmascaramiento del tratamiento. Las evaluaciones pronósticas de lo diferentes grupos se realizaron en momentos distintos.
Slomine, Pediatrics 2016	Comparar si entre la NT y la HT hay diferencia significativa en la variación de la función neuroconductual al año de haber sufrido un paro cardíaco extrahospitalario.	Pacientes pediátricos que a los 12 meses sobrevivieron con VABS-II \geq 70 pre-PCR N = 85 (edad > 48h < 18 años) 51 HT 34 NT	Prospectivo secundario al Moler 2015 C15	Secuelas: no significativo (IC 95% -12.06-15.69, p = 0.80).	SES15
Moler, Pediatric Care Med 2016	Evaluar la eficacia de la HT y la NT para mejorar los resultados neurológicos tras sufrir un paro cardíaco extrahospitalario por ahogamiento.	Pacientes pediátricos cuya causa de la PCR sea el ahogamiento. N = 74 (edad > 48h <18 años) 46 HT 28 NT	Estudio de cohorte exploratorio post hoc secundario al Moler 2015 C15	Supt. VABS-II \geq 70: no significativo(IC 95% 0.61-4.95, p = 0.27). Secuelas: no significativo (p = 0.46). Sup. \geq 1a: no significativo (IC 95% 0.68-1.99, p = 0.58).	SES15

EC: Ensayo clínico.
C15: Características del tipo de estudio Moler 2015.
SES15: Sesgos del estudio Moler 2015.
Supt. VABS-II \geq 70: Supervivientes con VABS-II \geq 70 al año.
Secuelas: Variación de la función neuroconductual al año.
Sup. \geq 1a: Supervivencia al año.

Tabla 1: Análisis de los estudios (1).

ARTÍCULO	OBJETIVO PRINCIPAL	MUESTRA	TIPO ESTUDIO	RESULTADOS RELEVANTES	POSIBLES SESGOS
Meert, Resuscitation 2016	Evaluar la eficacia de la HT y la NT para mejorar los resultados tras sufrir un PC extrahospitalario cuya causa sea un evento de aparente amenaza para la vida (ALTE).	Lactantes cuya causa de la PCR sea ALTE. N = 54 (edad > 48h < 1 año) 26 HT 28 NT	Estudio de cohorte secundario al Moler 2015 C15	Supt. VABS-II \geq 70: no significativo (IC 95% 0.21-22.38, p = 0.60). Secuelas: no significativo (IC 95% 0.65-41.50, p= 0.10). Sup. \geq 1a: no significativo (IC 95%: 0.65-41.50, p= 0.10).	SES15 El grupo de edad de este estudio es diferente al resto por lo que su comparación podría influir en los resultados.
Moler, NEJM 2017	Evaluar la eficacia de la HT y la NT para mejorar los resultados tras un paro cardíaco intrahospitalario.	Pacientes pediátricos que han sufrido una PCR intrahospitalaria. N = 329 (edad > 48h < 18 años) 166 HT 163 NT	EC aleatorizado multicéntrico prospectivo Randomizado Por bloques y estratificada según el centro clínico y la edad de ingreso.	Supt. VABS-II \geq 70: no significativo (IC 95%, 0.67-1.27, p = 0.63). Secuelas: no significativo (p = 0.70). Sup. \geq 1a: no significativo (IC 95%, 0.85-1.34, p= 0.56).	SES15
Topjian, JAMA Pediatric 2018	Comparar si entre la HT y la NT hay diferencias significativas al tener en cuenta diferentes grupos de hipotensión.	Pacientes pediátricos PCR extrahospitalaria con hipoTA. Edad > 48h < 18 años. Fase de Inducción y mantenimiento (N=145): HT: hipo TA 73/153 NT: hipo TA 72/139 Fase de recalentamiento: (N = 54) HT: hipoTA 35/118 NT: hipoTA 19 /95	Análisis secundario post hoc al Moler 2015 C15	Sup. \geq 1a: En el grupo de inducción: no significativo (p= 0.5) En el grupo de recalentamiento: no significativo (p= 0.1)	SES15 El análisis estadístico de los resultados es por protocolo por lo que podría tener menos validez.

Tabla 2: Análisis de los estudios (2).

ARTÍCULO	OBJETIVO PRINCIPAL	MUESTRA	TIPO ESTUDIO	RESULTADOS RELEVANTES	POSIBLES SESGOS
Slomine, Resuscitation 2018	Comparar si entre la HT y la NT hay diferencias significativas al agrupar los pacientes en < 3 años y > 3 años.	Pacientes que a los 12 meses sobrevivieron con VABS-II ≥ 70 pre-PCR. N= 125 (< 3 años > 3 años) Grupo < 3 años: HT 46 NT 38 Grupo > 3 años: HT 22 NT 19	Estudio prospectivo secundario al Moler 2017 C17	Sup. $\geq 1a$: no significativo (p= 0.91)	SES15
Schofield, Resuscitation 2018	Aumentar el tamaño muestral agrupando los datos de los trabajos previos (Moler 2015 y 2017) disminuyendo el error aleatorio.	Pacientes pediátricos PCR extra e intra hospitalaria. N = 624 (edad >48h <18 años) HT 321 NT 303	Análisis de los EC Moler '15 y '17 agrupados. C15 C17	Supt. VABS-II ≥ 70 : no significativo (IC 95% 0.81-1.42, p= 0.61). Secuelas: no significativo (p=0.20) Sup. $\geq 1a$: no significativo (IC 95% 0.95-1.38, p= 0.15)	SES15
Moler, Resuscitation 2019	Comparar si entre la NT y la HT hay diferencia significativa al dividirlos en distintos grupos según el tiempo necesario para alcanzar la temperatura objetivo.	Pacientes pediátricos PCR extrahospitalaria N = 281 (edad >48h <18 años) Grupo 1: Tiempo para alcanzar la T ^a objetivo 5.8h HT: 51 NT :44 Grupo 2: Tiempo para alcanzar la T ^a objetivo 8.8h HT: 101 NT: 85	Estudio secundario al Moler 2015 C15	Comparación de NT con HT del grupo 1: Supt. VABS-II ≥ 70 : no significativo (p= 1.0) Sup. $\geq 1a$: significativo (p= 0.025). Comparación de NT con HT del grupo 2: Supt. VABS-II ≥ 70 : no significativo (p= 0.07) Sup. $\geq 1a$: significativo (p= 0.002). En modelos de regresión logística multivariable no hay diferencias significativas en los grupos anteriores.	SES15 Factor de confusión: gravedad de la enfermedad y a las diferencias en los grupos de temperatura más temprana y tardía.

C17: Características del tipo de estudio Moler 2017.

Tabla 3: Análisis de los estudios (3).

2.3. Criterios inclusión/exclusión:

Los criterios sobre los que se basan todos los estudios son los del estudio inicial Moler 2015. Éstos son:

- Inclusión: Pacientes que tuvieran un paro cardíaco a los que se les hubiera realizado compresiones torácicas durante al menos 2 minutos y dependieran de ventilación mecánica tras el retorno de la circulación.
- Exclusión:
 - Pacientes que no podían someterse a la aleatorización tras 6 horas posteriores a la recirculación.
 - Puntuación en la escala de Glasgow 5 o 6.
 - La decisión del equipo de suspender el tratamiento.
 - El paro cardíaco se debiera a un traumatismo.

En Moler 2016 se añadió además que la etiología del paro fuera ahogamiento y como criterio de exclusión que el ahogamiento fuera en agua cubierta de hielo.

En Meert 2016, se añadió en los criterios de inclusión que la edad fuera <1 año en el momento del paro y ALTE como etiología de dicho paro.

DISCUSIÓN

1. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

La evidencia ha demostrado que la HT funciona en adultos tras una parada cardíaca debido a una fibrilación ventricular y en la neuroprotección de neonatos con hipoxia isquémica encefalopática secundaria a asfixia intraparto, por lo que se ha intentado en múltiples ensayos clínicos ver si este mismo tratamiento funciona en pacientes pediátricos tras una parada cardiorrespiratoria. (18) (19)

En ninguno de los estudios evaluados en esta revisión se obtuvieron datos significativos sobre los mejores resultados de hipotermia en comparación con la normotermia para los parámetros analizados.

En concreto las variables que se han tenido en cuenta en esta revisión son la supervivencia con VABS- II ≥ 70 tras 1 año, la supervivencia al año, y finalmente la variación de la función neuroconductual al año, pero ninguna de ellas obtuvo evidencia suficiente en la comparación entre ambos grupos para apoyar ninguno de estos tratamientos.

Sabemos que el inicio precoz puede favorecer el efecto neuroprotector, y aunque está demostrado en determinadas situaciones como el EHI neonatal, aún no está clara su aplicabilidad en otros rangos de edad. (11).

En uno de los estudios incluidos en esta revisión (29) se determinó que un menor tiempo para alcanzar la temperatura objetivo en HT se asoció a peores resultados, y un menor tiempo para alcanzar la temperatura objetivo en NT se asoció a mejores resultados de supervivencia y resultados funcionales. Sin embargo, al ajustar los análisis a las variables de confusión como la gravedad de la enfermedad dicha asociación ya no era significativa.

Las causas de paro cardíaco en pacientes pediátricos son muy diversas, por lo que cabe estudiar si estas diferencias influyen a la hora de aplicar un tratamiento u otro. De hecho, en esta revisión dos de los estudios (23) y (24) comparan ambos tratamientos teniendo en cuenta una causa en concreto de paro cardíaco, concretamente por ahogamiento y por ALTE. Sin embargo, estos tampoco resultaron significativos.

2. LIMITACIONES

En nuestra revisión sistemática nos hemos encontrado con varias limitaciones. Una de las principales razones para evaluar la eficacia de la hipotermia es que no hay muchos estudios que valoren la hipotermia terapéutica, y de hecho siete (16) (23) (24) (26) (27) (28) (29) de los estudios incluidos se realizan sobre la muestra de los dos (22) (25) principales estudios de esta revisión. Es por ello, que el tamaño muestral final es escaso, lo que limita la posibilidad para sacar conclusiones.

Una de las razones de la falta de estudios puede deberse a las dificultades metodológicas que presentan los ensayos que incluyen a pacientes pediátricos, la obtención de permisos de los padres o tutores, sus consideraciones ético-legales, hacen de estos un trabajo más complejo que un estudio con adultos.

Una de las variables que se tiene en cuenta en este estudio es la clasificación neurológica VABS-II. El uso de esta escala para valorar muchas de las habilidades funcionales de los pacientes pediátricos conlleva unas limitaciones inherentes a su uso. Al ser una escala que valora habilidades funcionales corregidas por edad, estos valores pueden parecer menos afectados en niños pequeños que en niños mayores por el hecho de que valorar ciertos ítems en bebés es mucho más complicado que en niños de más edad. También su precisión puede verse afectada por el momento en el que se rellena este cuestionario, que tiene lugar en las 24 horas posteriores a la PCR de su hijo, un momento crítico para los padres.(16)

Los resultados no pueden generalizarse a toda la población pediátrica que ha sufrido una PCR tanto extra como intrahospitalaria, ya que los criterios de inclusión/exclusión que se utilizan en los dos estudios más potentes sobre los que luego versan los demás (Moler 2015 y 2017) son muy estrictos, lo que conlleva que la muestra no sea representativa de toda la población pediátrica.(22) (25)

En los casos particulares de los estudios de ahogamiento (23) o ALTE (24) sus resultados no son aplicables a todos los casos de PCR por esta causa, debido a que han pasado unos criterios previos de inclusión/exclusión, los del estudio Moler 2015.

En el estudio Moler 2015, (22) que tiene un gran peso en esta revisión, nos encontramos varias limitaciones significativas, y debido a que la mayoría de los estudios de nuestra revisión sistemática están basados en este, afectan a todos los estudios de esta revisión, como son: (22)

- Un tamaño muestral pequeño, para evitar el error aleatorio que es inherente a todo método estadístico se debe aumentar la muestra, para que así este sesgo influya cada vez menos.
- El tratamiento de la hipotermia que se le aplica a los pacientes en la Unidad de cuidados intensivos (UCI) era conocido por los cuidadores y el personal de investigación. Cabe indicar que, para suplir esta limitación, posteriormente las evaluaciones de la VABS-II que se llevan a cabo mediante una entrevista, se hacen por personas que desconocen la asignación del grupo de tratamiento.
- Los pacientes del grupo de hipotermia pudieron haber sobrevivido más ya que las evaluaciones pronósticas no se llevaron a cabo hasta alcanzar la normotermia.

- Los pacientes del grupo de hipotermia pudieron haber sobrevivido más por varias razones como por ejemplo que las evaluaciones pronósticas no se llevaron a cabo hasta alcanzar la normotermia o que los pacientes en normotermia hayan fallecido o limitado el esfuerzo terapéutico haciendo así que no finalmente no se incluyeran en el estudio.
- El protocolo de recopilación de datos excluyó fuentes que daban lugar a variabilidad en las características tanto del paciente como de su tratamiento que pudieron influir en el resultado, como por ejemplo anomalías en la neuroimagen, duración del coma, comorbilidades, otros tratamientos y puede haber fallos como demoras en la instauración del tratamiento de HT.

En el estudio Moler 2017, (25) el otro gran estudio al cual nos referimos en esta revisión cabe destacar que se detuvo por recomendación de la junta de monitoreo de datos y seguridad debido a una evaluación de la inutilidad antes de lograr la inscripción del ensayo objetivo (no se observó ninguna tendencia con respecto a los resultados).

En el estudio Topijan, (26) los datos de Presión Arterial (PA) no se recopilaron desde RCE hasta la intervención, tras las primeras 6 horas tras RCE, un momento importante en el cual la PA y el tratamiento pueden afectar a los resultados.

Por último, se debe tener en cuenta que los estudios realizados en paciente pediátricos tienen unas consideraciones ético-legales muy estrictas de ahí su escasez.

3. INTERPRETACIÓN

Con la información que tenemos hasta el momento no se puede demostrar que la HT aporte un beneficio frente a la NT, en ninguno de los resultados que estudiamos de supervivencia o secuelas neurológicas.

Para los ensayos clínicos en el futuro debemos considerar distintos aspectos que se pueden mejorar:

- Evaluar diferentes duraciones (más corto o largo) y profundidad (más alta o baja) o una ventana terapéutica diferente para alcanzar la temperatura objetivo (más corta). (23)
- Elaborar con mayor precisión la agrupación de los pacientes basada en los marcadores de daño cerebral agudo y el uso de agente neuroprotectores complementarios. (28)
- Realizar estudios prospectivos más largos para evaluar adecuadamente el impacto de una parada cardiorrespiratoria tanto intra como extrahospitalaria en la población pediátrica. (16)

Por último, sigue siendo un desafío trasladar los modelos preclínicos y replicar los escenarios de los estudios experimentales en un contexto clínico, concretamente en nuestro estudio en los intervalos de tiempo para lograr la hipotermia. (29)

CONCLUSIONES

- ✓ La PCR pediátrica es un evento que conlleva una disminución de la supervivencia y una alta morbilidad neurológica.
- ✓ Existen pocas opciones para su tratamiento y la hipotermia podría ser una de ellas.
- ✓ Hasta la fecha actual la hipotermia no demuestra cambios significativos respecto a la normotermia en la supervivencia.
- ✓ La hipotermia no demuestra cambios significativos respecto a la normotermia en el pronóstico neurológico.
- ✓ Son necesarios para ampliar el conocimiento en esta área, más estudios que sean representativos de la población pediátrica que tengan en consideración nuevas pautas de tratamiento: duración, profundidad, etc. que pudiesen resultar más efectivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. De la Torre Prados MV, González Gómez A, García Alcántara Á, Tejedor Valcárcel P. Plan Hospitalario de Resucitación Cardiopulmonar y Soporte Vital. 2013. 1–147 p.
2. Scholefield B, Duncan H, Davies P, Gao Smith F, Khan K, Perkins GD, et al. Hypothermia for neuroprotection in children after cardiopulmonary arrest. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(2).
3. Bistriz JF, Horton LM, Smaldone A. Therapeutic Hypothermia in Children After Cardiac Arrest. *Pediatr Emerg Care.* 2015;31(4):296–303.
4. Topjian AA, De Caen A, Wainwright MS, Abella BS, Abend NS, Atkins DL, et al. Pediatric Post-Cardiac Arrest Care: A Scientific Statement from the American Heart Association. Vol. 140, *Circulation.* 2019. 194–233 p.
5. Young KD, Gausche-Hill M, McClung CD, Lewis RJ. A prospective, population-based study of the epidemiology and outcome of out-of-hospital pediatric cardiopulmonary arrest. *Pediatrics.* 2004 Jul;114(1):157–64.
6. Atkins DL, Everson-Stewart S, Sears GK, Daya M, Osmond MH, Warden CR, et al. Epidemiology and outcomes from out-of-hospital cardiac arrest in children: the Resuscitation Outcomes Consortium Epistry-Cardiac Arrest. *Circulation.* 2009 Mar;119(11):1484–91.
7. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, Carey SM, Kaye W, Mancini ME, et al. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA.* 2006 Jan;295(1):50–7.
8. Martín-Hernández H, López-Messa JB, Pérez-Vela JL, Molina-Latorre R, Cárdenas-Cruz A, Lesmes-Serrano A, et al. Manejo del síndrome posparada cardíaca. *Med Intensiva.* 2010;34(2):107–26.
9. Navarro-Vargas JR, Díaz JL. Síndrome posparo cardíaco. *Rev Colomb Anestesiol* [Internet]. 2014;42(2):107–13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120334714000203>
10. Bustos R. Hipotermia terapéutica en la parada cardiorrespiratoria pediátrica. *An Pediatr.* 2012;76(2):98–102.
11. Gómez F, Mirás A, Vega C, Arnáez J. Neuroprotección con hipotermia terapéutica en la encefalopatía hipóxico-isquémica en pediatría. *Boletín de Pediatría.* 2014;54(229):148–55.

12. Miñambres E, Holanda MS, Domínguez Artigas MJ, Rodríguez Borregán JC. Hipotermia terapéutica en pacientes neurocríticos. *Med Intensiva*. 2008;32(5):227–35.
13. Tapia-Velasco R. Hipotermia terapéutica. *Rev Mex Anesthesiol*. 2015;38:S449–51.
14. Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F. Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr*. 2011;75(5).
15. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: Practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med*. 2009;37(3):1101–20.
16. Slomine BS, Silverstein FS, Christensen JR, Holubkov R, Page K, Michael Dean J, et al. Neurobehavioral outcomes in children after out-of-hospital cardiac arrest. *Pediatrics*. 2016;137(4).
17. Community-University Partnership for the Study of Children, Youth, and Families . Review of the Vineland Adaptive Behavior Scales-Second Edition (Vineland-II). Edmonton, Alberta, Canada. 2011;1–6.
18. Buick JE, Wallner C, Aickin R, Meaney PA, de Caen A, Maconochie I, et al. Paediatric targeted temperature management post cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2019;139(February):65–75.
19. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1).
20. de Caen AR, Kleinman ME, Chameides L, Atkins DL, Berg RA, Berg MD, et al. Part 10: Paediatric basic and advanced life support: 2010 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation*. 2010;81(1 SUPPL.1).
21. Urrútia G, Bonfill X. PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507–11.
22. Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, Slomine BS, Christensen JR, Nadkarni VM, et al. Therapeutic Hypothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Children. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1898–908.
23. Moler FW, Hutchison JS, Nadkarni VM, Silverstein FS, Meert KL, Holubkov R, et al. Targeted temperature management after pediatric cardiac arrest due to drowning: Outcomes and complications. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(8):712–20.
24. Meert K, Telford R, Holubkov R, Slomine BS, Christensen JR, Dean JM, et al. Exploring the safety and efficacy of targeted temperature management amongst infants with out-of-hospital cardiac arrest due to apparent life threatening events.

Resuscitation [Internet]. 2016;109:40—48. Available from:
<https://europepmc.org/articles/PMC5124384>

25. Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, Slomine BS, Christensen JR, Nadkarni VM, et al. Therapeutic Hypothermia after In-Hospital Cardiac Arrest in Children. *N Engl J Med*. 2017;376(4):318–29.
26. Topjian AA, Telford R, Holubkov R, Nadkarni VM, Berg RA, Dean JM, et al. Association of Early Postresuscitation Hypotension With Survival to Discharge After Targeted Temperature Management for Pediatric Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2018 Feb;172(2):143–53.
27. Slomine BS, Silverstein FS, Christensen JR, Holubkov R, Telford R, Dean JM, et al. Neurobehavioural outcomes in children after In-Hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2018 Mar;124:80–9.
28. Scholefield BR, Silverstein FS, Telford R, Holubkov R, Slomine BS, Meert KL, et al. Therapeutic hypothermia after paediatric cardiac arrest: Pooled randomized controlled trials. *Resuscitation*. 2018 Dec;133:101–7.
29. Moler FW, Silverstein FS, Nadkarni VM, Meert KL, Shah SH, Slomine B, et al. Pediatric out-of-hospital cardiac arrest: Time to goal target temperature and outcomes. *Resuscitation*. 2019 Feb;135:88–97.

ANEXOS

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tablas

1. Análisis de los estudios (1).....	20
2. Análisis de los estudios (2).....	21
3. Análisis de los estudios (3).....	22

Figuras

1. Diagrama de flujo.....	17
---------------------------	----

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

PCR. Parada cardiorrespiratoria.

RCP. Reanimación cardiopulmonar.

PCIH. Parada cardíaca intrahospitalaria.

PCEH. Parada cardíaca extrahospitalaria.

UCIP. Unidad de pediatría de cuidados intensivos.

SPP. Síndrome post parada.

RCE. Recuperación de la circulación espontánea.

PCS. Parada cardíaca súbita.

SRIS. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

HT. Hipotermia terapéutica.

PIC. Presión intracraneal.

PVC. Presión venosa central.

VABS-II. Escala de comportamiento de Vineland, 2ª edición.

EHI. Encefalopatía hipóxico-isquémica

ECMO. Oxigenación extracorpórea por membrana.

NT. Normotermia

EC. Ensayo clínico.

PA. Presión arterial.

C15. Características del tipo de estudio Moler 2015.

SES15. Sesgos del estudio Moler 2015.

Supt. VABS-II ≥ 70 . Supervivientes con VABS-II ≥ 70 al año.

Secuelas. Variación de la función neuroconductual al año.

Sup. $\geq 1^a$. Supervivencia al año.

ALTE. Evento aparente amenaza para la vida.

UCI. Unidad de cuidados intensivos