

Logical Decision Rules to Assign Neuroprotective Hypothermia Treatment to Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy

Mariana Sosa Vitabar and Franco Simini

*Núcleo de Ingeniería Biomédica de las Facultades de Medicina e Ingeniería,
Universidad de la República, Uruguay.*

Abstract— Perinatal asphyxia (PA) is the aggression produced to the fetus or newborn around the time of delivery due to lack of oxygen or decreased tissue perfusion, producing hypoxemia, hypercapnia and metabolic acidosis. The central nervous system is most affected due to the high glucose consumption of nervous cells. By decreasing the amount of available energy substrates, several brain damage pathways are activated, resulting in cell death, leading to hypoxic-ischemic encephalopathy. In Uruguay the hypoxic-ischemic encephalopathy is the third mortality cause among newborns. In addition, many of those who survive suffer from severe neurological sequelae. In recent years a novel therapeutic alternative has been developed by lowering body temperature by 3 to 4 degrees Celsius. This should be done following strict protocols of patient selection, cooling, maintenance and reheating of newborns. Using Logic and flow charts, we formalized the patient selection criteria for the Therapeutic Protocol with Controlled Hypothermia. This will allow such clinical management to be included into information structures as decision support systems, optimizing the results and the use of resources of health services.

Keywords— Medical Informatics, Clinical decision support systems, CDSS, Propositional Logic, Flowchart, Medical Reasoning Formalization, Perinatal Asphyxia, Hypoxic-ischemic encephalopathy, Controlled Hypothermia.

Resumen— La Asfisia Perinatal (AP) es la agresión producida al feto o recién nacido alrededor del momento del parto, debido a la falta de oxígeno o a la disminución de la perfusión tisular, produciendo hipoxia, hipercapnia y acidosis metabólica. El sistema nervioso central es el más afectado debido al alto consumo de glucosa de las neuronas. Al disminuir la cantidad de sustratos energéticos se activan numerosas vías de daño cerebral, resultando en la muerte celular, lo que produce Encefalopatía Hipóxico-Isquémica. En Uruguay la encefalopatía hipóxico-isquémica es la tercera causa de muerte neonatal. Además, muchos de los que logran sobrevivir sufren secuelas neurológicas severas. En los últimos años se ha desarrollado una novedosa alternativa terapéutica mediante el descenso de la temperatura corporal en 3 a 4 grados Celsius. Esto debe llevarse a cabo siguiendo estrictos protocolos de selección de pacientes, enfriamiento, mantenimiento y recalentamiento de los recién nacidos. Mediante la utilización de reglas lógicas y diagramas de flujo hemos formalizado los criterios de selección de pacientes para el ingreso al Protocolo de Terapia con Hipotermia Controlada. Esto permitirá que las pautas de manejo clínico puedan ser incluidas en estructuras de información, como los sistemas de soporte a la decisión, optimizando los resultados y la utilización de recursos en los servicios de salud.

Palabras clave— Informática médica, sistemas de soporte a las decisiones clínicas, SSDC, lógica proposicional, diagramas de flujo, formalización del razonamiento médico, asfisia perinatal, encefalopatía hipóxico-isquémica, hipotermia controlada.

I. INTRODUCCIÓN

Al hablar de Asfisia Perinatal, nos referimos a la agresión producida al feto o recién nacido, alrededor del momento del parto, dada por la falta de oxígeno o la disminución de la perfusión tisular, produciendo dos efectos: hipoxemia (disminución de oxígeno) e hipercapnia (aumento del dióxido de carbono) con acidosis metabólica significativa. Esto produce daño en varios órganos, principalmente el sistema nervioso central [1]. Como consecuencia se puede producir la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (EHI), definida como la lesión encefálica secundaria a la mala oxigenación de los tejidos.

La EHI es una afección grave del recién nacido dado que puede provocar su muerte inmediata o a corto plazo. En aquellos casos que sobreviven, la EHI puede tener secuelas neurológicas tales como parálisis cerebral, déficits visuales

y auditivos graves, retraso cognitivo y psicomotor, desarrollo de epilepsia, entre otras.

En el mundo la incidencia de EHI es de 2 a 4 casos cada 1000 nacidos vivos con edad gestacional mayor a 37 semanas [2]. En Uruguay contamos con estadísticas del Centro Hospitalario Pereira Rossell (lugar de nacimiento del 15% de los partos del país[3]), donde se determinó que desde hace más de 10 años la EHI es la tercera causa de muerte neonatal, con una prevalencia de 1,2 casos cada 1000 nacidos vivos con edad gestacional mayor a 35 semanas [2].

Por todo lo anterior es que la EHI constituye una urgencia neurológica, requiriendo gran conocimiento de los protocolos diagnósticos y terapéuticos para la optimización de tiempos y calidad de la atención resultante, repercutiendo directamente en la disminución de la mortalidad y de las secuelas en el neurodesarrollo.

Nuestro objetivo es la formalización lógica mediante reglas y diagramas de flujo del Protocolo de Terapia con

Hipotermia Controlada (PTHC) para la neuroprotección del recién nacido con EHI. Tomamos como primer implementación el elaborado por la Asociación Española de Pediatría en el año 2011[4], trabajo que ha sido tomado como referencia en todo el mundo. En este trabajo nos limitaremos a la formalización de los criterios de inclusión al PTHC. Esta formalización permitirá el desarrollo de sistemas de ayuda a la toma de decisiones en la práctica clínica. Un sistema informático de estas características identifica mejor y con mayor rapidez a aquellos niños candidatos a ser incluidos en el PTHC. Una formulación inequívoca puede integrar sistemas que interoperan con los equipos biomédicos de cabecera para facilitar la monitorización del recién nacido en las etapas del propio procedimiento terapéutico. La captura de datos implica actualmente varios procedimientos manuales personalizados y continuos de enfermería, de costo muy elevado. Un segundo objetivo de la formulación lógica del PTHC y de sus criterios de inclusión es la verificación de ausencia de indeterminaciones lógicas en la descripción en palabras.

II. FORMALIZACIÓN DE GUÍAS CLÍNICAS

Desde hace varias décadas se ha visto que la utilización de guías clínicas reduce la variabilidad en la práctica médica mediante la unificación de criterios, reduce costos en salud y mejora los cuidados del paciente. Sin embargo, también se ha comprobado que existen dificultades al momento de su aplicación. Las guías en formato de texto suelen ser extensas, de difícil comprensión y aplicación. Las recomendaciones no siempre son claras, dando lugar a incertezas, en ocasiones resultando en ambigüedades.

En los últimos años se ha buscado la manera de implementar guías clínicas en sistemas informáticos de ayuda al diagnóstico con el afán de mejorar su aceptación y aplicación. En la literatura científica dedicada al tema [5]–[8] se describen guías interpretables por computadoras (CIG's – Computer Interpretable Guidelines) como la solución para lograr dicha implementación. Se destacan cinco enfoques que varían principalmente en el modelado de los datos y en el lenguaje formal utilizado para representar la información: Arden Syntax, GLIF, ProForma, Asbru y EON. De ellos destacamos los primeros dos enfoques, dado que presentan mejores perspectivas para la inclusión del razonamiento médico en sistemas informáticos de ayuda a la toma de decisión.

Arden Syntax: Creada en 1989[9], actualmente en su versión Arden 2.9 a cargo de HL7[10], surgió como respuesta a la incapacidad de compartir el conocimiento médico entre instituciones. Se utiliza para guías poco complejas, con el fin de generar alertas o enviar notificaciones al equipo médico. Se representa la información en forma modular mediante el uso de Medical Logic Modules (MLM's) y el conocimiento se codifica mediante reglas de producción que utilizan operadores booleanos. Se hace una extensión del dominio booleano de los dos valores (verdadero y falso) a tres posibles valores en Medicina: verdadero, falso o desconocido.

Guideline Interchange Format (GLIF): Fue desarrollada por la Intermed Collaboratory [11] en el año 1998[12]. Se utiliza para la formalización de guías de alta complejidad. Su principal característica es que permite modelar los datos mediante un enfoque multi-nivel. La guía es definida por los clínicos en formato de diagramas de flujo, que son

posteriormente compilados por un “engine” o motor que es interpretable por computadoras.

III. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO - ISQUÉMICA

La asfisia perinatal es una patología de múltiples causas, que se pueden clasificar en maternas (hipertensión arterial, diabetes, vasculopatías, consumo de sustancias, entre otras) ovulares, que a su vez se dividen en placentarias (infartos, desprendimientos, fibrosis) y cordonales (anomalías vasculares, prolapso, circulares, nudos reales de cordón), además de causas fetales (infecciones, restricción del crecimiento, posmadurez, hidrops fetal) [13]. En general ocurre como un evento agudo y fulminante alrededor del momento del parto, aunque puede darse en forma crónica y progresiva. Por lo tanto es difícil de anticipar en la clínica.

La principal fuente energética del cerebro del feto y el neonato es la glucosa. En condiciones normales, la glucosa se metaboliza mediante la glucólisis aerobia. El transporte de este sustrato se ve facilitado para que, apenas llegue a la célula, entre a la vía glucolítica para la generación final de ATP en la mitocondria. El 95% de la energía obtenida será utilizada posteriormente en la membrana celular para el mantenimiento de los gradientes iónicos. El daño neurológico derivado de una glucólisis anaerobia, comienza en el momento en que se produce la asfisia y se desarrolla en tres etapas principales [1][14]:

1- *Fase de falla energética primaria*: comienza con la agresión y finaliza con la reperfusión cerebral. Al producirse el evento hipóxico-isquémico el metabolismo celular pasa a ser anaerobio, lo cual tiene como consecuencia una menor producción de ATP así como la acumulación de ácido láctico a nivel citoplasmático, con disminución del pH celular. Esto provoca la inhibición en forma inmediata de la actividad eléctrica celular por falla de la bomba sodio-potasio dependiente de ATP, causando edema celular. En esta etapa el mecanismo principal de muerte celular es la necrosis.

2- *Fase latente*: tiene una duración aproximada de 6 a 15 horas y se caracteriza por una leve recuperación del metabolismo oxidativo. Es en este período en el que existen potenciales beneficios con la aplicación de intervenciones terapéuticas, como es el caso de la hipotermia controlada.

3- *Fase de falla energética secundaria*: Se produce por la disminución progresiva de los niveles de ATP por alteración de la fosforilación oxidativa a nivel mitocondrial, aun cuando se mantiene el aporte de oxígeno y glucosa. En consecuencia, siguen acumulándose electrones y ácido láctico en la célula, aumentando el daño. Durante esta fase comienza la actividad eléctrica paroxística por la liberación de neurotransmisores excitatorios y la despolarización celular por falla de la bomba sodio-potasio, lo que puede provocar actividad epileptógena. Dicha actividad eléctrica provoca una cascada de eventos citotóxicos causados por el aumento de la concentración de calcio intracelular, la liberación de radicales libres y un mecanismo proinflamatorio. En esta etapa el principal mecanismo de muerte celular es la apoptosis.

IV. PROTOCOLO DE TERAPIA CON HIPOTERMIA CONTROLADA

A- *Terapia con hipotermia*

La EHI, como se ha mencionado previamente, tiene

consecuencias en términos de mortalidad neonatal y secuelas neurológicas graves a largo plazo, constituyendo un problema socio-sanitario relevante.

Durante la mayor parte del siglo XX no se conocieron aproximaciones terapéuticas que pudieran prevenir o disminuir el daño cerebral por hipoxia-isquemia perinatal, restringiendo su manejo a técnicas de soporte vital y tratamiento de las complicaciones. A partir del año 2005 comenzaron a publicarse diversos trabajos [15]–[17] que demostraron que la hipotermia moderada podía reducir la morbi-mortalidad. Se entiende por hipotermia moderada la disminución de la temperatura corporal en 3 a 4 grados Celsius mediante enfriamiento corporal total o selectivo de la cabeza. El tratamiento inicia en las primeras 6 horas de vida y se mantiene durante 72 horas. Se trata de una intervención eficaz para reducir la mortalidad y la discapacidad mayor en niños que sobreviven a la agresión hipóxico-isquémica. Metanálisis posteriores [18]–[22] demuestran la eficacia y seguridad de este procedimiento terapéutico para reducir la mortalidad y discapacidad asociadas a EHI de entidad “significativa” de acuerdo a la Tabla 3. La eficacia del tratamiento depende de la aplicación estricta de protocolos de enfriamiento y recalentamiento. Es en este sentido que en el año 2011 la Asociación Española de Pediatría publicó un protocolo detallado de selección de pacientes, características y tiempos específicos para cada etapa del tratamiento y manejo de complicaciones asociados[4].

B - Mecanismos de acción de la hipotermia

Los mecanismos subyacentes al efecto terapéutico de la hipotermia aún no han sido dilucidados completamente. Se cree que el mecanismo principal se vincula a una disminución del 5% del metabolismo cerebral por cada grado disminuido, suprimiendo varias vías de lesión que se activan durante la fase latente. Disminuye la formación de radicales libres, manteniendo los potenciales de membrana mitocondriales [23]. Reduce la muerte celular programada (apoptosis) mediante la inhibición de las vías intrínsecas y extrínsecas[24]–[27]. También disminuye el daño mediado por la liberación de glutamato y N-metil-D-aspartato, disminuyendo a su vez la actividad epileptiforme [28]. En animales también se ha demostrado que prolonga el período de hipoperfusión tras la agresión, disminuyendo el daño cerebral cuando el enfriamiento inicia en forma precoz [29].

C- Protocolo terapéutico de hipotermia controlada

Una vez seleccionados los pacientes candidatos al tratamiento con hipotermia controlada (según los criterios que se tratan en la siguiente sección) y estabilizados hemodinámicamente, ingresarán al protocolo que consta de tres etapas, durante las cuales el paciente es monitorizado muy especialmente, y están especificados los pasos para interrumpirlo en caso que sea necesario[4].

La primera etapa es la fase de enfriamiento, en la cual el objetivo es reducir la temperatura central del paciente a (i) 33-34 grados en caso de hipotermia corporal total o (ii) a 34-35 grados en caso de hipotermia selectiva de la cabeza, en un período de 30 a 40 minutos.

La segunda etapa es la fase de mantenimiento en la que se debe mantener la temperatura central constante durante 72 horas, controlando estrictamente los signos vitales y la aparición de complicaciones derivadas.

La tercera y última etapa es la fase de recalentamiento en

la cual se debe lograr el ascenso de la temperatura a 36,5–37 grados en 6 a 12 horas (0,2 a 0,5 grados por hora).

V. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS E INCLUSIÓN

A. Metodología

Tal como hemos descrito en trabajos previos [30], la metodología utilizada por nuestro grupo para llevar a cabo la formalización de guías clínicas incluye los pasos siguientes: I. División de los protocolos amplios en subprocesos (o etapas), II. Creación de los diagramas de flujo, siguiendo las normas ISO 5807 de 1985 [31], III. Formulación lógica de los subprocesos: III.a. Identificación de las premisas contenidas en esas etapas, III.b. Estudio de las relaciones entre las premisas e identificar los operadores lógicos conectivos que utilizaremos, III.c. Formulación de las expresiones lógicas, III.d. Construcción de las tablas de verdad (no publicadas en el presente trabajo) y III.e. Análisis de los resultados.

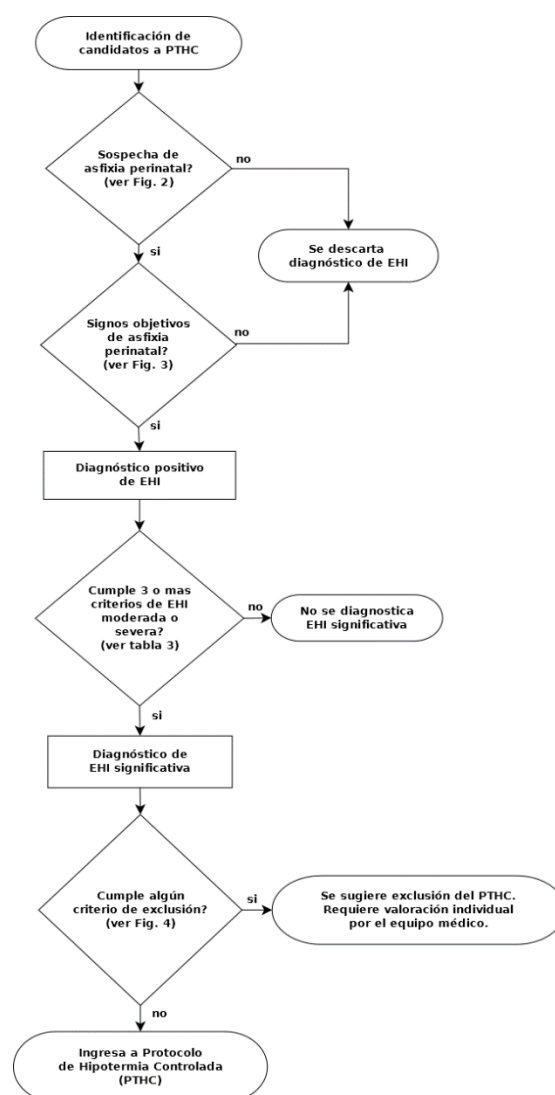


Fig. 1 Pasos para la selección de pacientes para el PTHC.

A continuación, se describen los pasos para el diagnóstico de EHI, la selección dentro de ese grupo de pacientes de aquellos candidatos al ingreso a PTHC y posteriormente el chequeo de pacientes con contraindicaciones para ser sometidos al tratamiento. Una vez descrita la selección en palabras, mostraremos los diagramas de flujo para su formalización. Posteriormente se describen las variables utilizadas y la formalización de los pasos mediante reglas

de lógica proposicional.

B. Selección de pacientes y diagramas de flujo

La Figura 1 muestra la selección de pacientes para ser incluidos en el PTHC, que dividimos para fines prácticos en 3 pasos, dos de los cuales implican otros subprocesos internos.

B.1. Primer paso: diagnóstico de EHI

Se establece el diagnóstico positivo de EHI en los pacientes que presenten al menos un elemento de sospecha de asfixia perinatal y al menos un signo objetivo de afectación neonatal. Para la formalización del diagnóstico, la Figura 1 comprende estas dos etapas (sospecha de asfixia y signos) cuyos detalles están dados en las Figura 2 y Figura 3.

B.2. Segundo paso: severidad de la EHI

El grado de severidad es función de la escala de Sarnat y Sarnat modificada [32], [33] que se puede observar en la tabla 3. El paciente podrá ser candidato a PTHC únicamente cuando su EHI sea clasificada como significativa, llamando de esta manera a aquella que cumpla al menos 3 criterios de EHI moderada o severa.

B.3. Tercer paso: criterios de exclusión

Los criterios de exclusión son derivados de la presencia de alguna contraindicación para ser sometido al PTHC, y dados en la Figura 4. Se destaca que ninguno de estos criterios es absoluto y por ende, la existencia de alguno de ellos debe hacer que el equipo médico responsable determine en forma individual para cada paciente si puede incluirse o no en el protocolo. Una vez que se determina que el paciente no presenta criterios de exclusión, debe ingresar inmediatamente al protocolo de terapia con hipotermia controlada.

TABLA 1
ANTECEDENTES DE RIESGO FETAL

Antecedentes obstétricos de riesgo fetal
Alteraciones en el cardiotocograma fetal (Estado fetal no tranquilizador)
pH < 7.2 en muestra de cuero cabelludo fetal

TABLA 2
EVENTOS HIPÓXICOS CENTINELA

Eventos hipóxicos centinela
Prolapso de cordón umbilical
Circular o nudo real de cordón umbilical
Desprendimiento de placenta
Rotura uterina
Exanguinación fetal

C. Formulación lógica de la selección de pacientes

C.1. Diagnóstico de EHI

El diagnóstico de EHI conlleva dos determinaciones previas: la sospecha de asfixia perinatal y algún signo objetivo de afectación. Sean **A** la sospecha de asfixia perinatal, **B** la presencia de al menos un signo objetivo de afectación neonatal y **C** el diagnóstico de EHI. La expresión lógica que une **A**, **B** y **C** es:

$$A \wedge B \rightarrow C \tag{1}$$

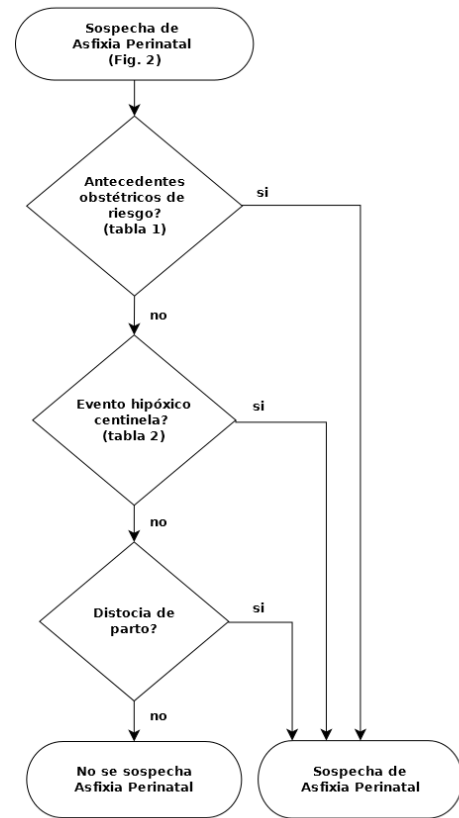


Fig. 2 Sospecha de asfixia perinatal.

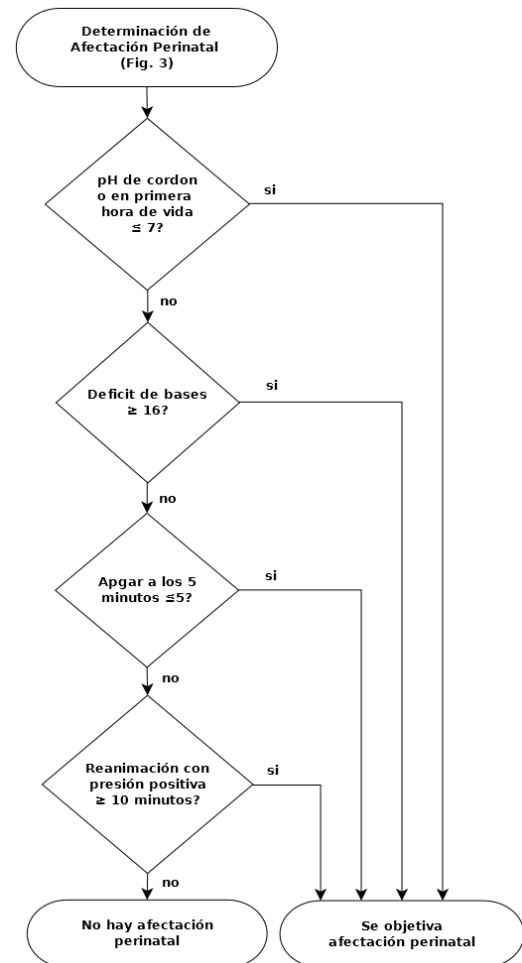


Fig. 3 Determinación de afectación perinatal

TABLA 3
ESCALA DE SARNAT Y SARNAT PARA
CLASIFICACIÓN DE EHI SEGÚN SEVERIDAD

Categorías	EHI Leve	EHI Moderada	EHI Severa
1. Conciencia	Irritable, hiperalerta	Letárgico	Coma
2. Actividad espontánea	Normal	Disminuida	Sin actividad
3. Tono	Normal	Hipotonía	Flaccidez
4. Postura	Flexión distal y proximal	Flexión distal. Ext. completa	Descerebrada
5. Reflejos primarios			
a. Succión	Presente	Débil	Ausente
b. Moro	Exagerado	Incompleto	Ausente
c. Óculo-cefálico	Normal	Hiperactivo	Ausente
d. Presión	Normal	Exagerado	Ausente
6. Sistema autonómico			
a. Pupilas	Dilatadas	Contraídas	Variables o fijas
b. Respiración	Regular	Variable	No espontánea
c. Frecuencia cardíaca	Normal o taquicardia	Bradicardia	Bradicardia

Para determinar el valor de *A*, sean *m* la presencia de antecedentes obstétricos de riesgo, *n* el registro clínico de algún evento hipóxico centinela y *o* el diagnóstico de distocia de parto. *A* es por lo tanto la resultante de:

$$m \vee n \vee o \rightarrow A \quad (2)$$

Para obtener *B*, sean tres variables booleanas: *p* el pH ≤ 7 en sangre de cordón o de sangre periférica en la primera hora de vida, *q* el déficit de base ≥ 16 en las mismas fuentes, *r* Apgar ≤ 5 a los 5 minutos de vida y *s* si hubo reanimación con presión positiva ≥ 10 minutos. *B* es por lo tanto la resultante de

$$p \vee q \vee r \vee s \rightarrow B \quad (3)$$

Se evalúan primero las fórmulas 2 y 3 para poder obtener *C*.

C.2. Clasificación del grado de severidad

Para determinar el grado de severidad de la EHI, sean las variables: *C* el diagnóstico positivo de EHI (determinado mediante la fórmula (1)), *D* la presencia de al menos tres criterios de EHI moderada o severa según Sarnat y Sarnat (Tabla 3) y *E* el diagnóstico de EHI significativa, la fórmula lógica resultante es:

$$C \wedge D \rightarrow E \quad (4)$$

C.3. Determinación de criterios de exclusión:

Para finalmente determinar si el recién nacido candidato a la terapia con hipotermia puede ingresar al protocolo, se definen: *E* el diagnóstico de EHI significativa, *F* la presencia de al menos un criterio de exclusión y *G* la determinación de que el paciente se encuentra apto para ingresar a PTHC. En este caso, similar a lo ocurrido en el primer paso, se deberá en primer lugar determinar el valor de *F* para luego resolver el tercer paso en su totalidad.

Para obtener el valor de *F*, seguiremos los pasos especificados en la figura 4 siendo las variables: *t* edad gestacional ≤ 35 semanas, *u* presencia de malformación congénita grave, *v* presencia de cromosomopatía, *w* lesión estructural cerebral diagnosticada mediante ecografía, *x*

edad > 6 horas de vida e *y* la previsión de cirugía en los próximos tres días, resultando en la siguiente fórmula:

$$t \vee u \vee v \vee w \vee x \vee y \rightarrow F \quad (5)$$

Una vez conocido el valor de *F*, el paciente ingresará al protocolo de hipotermia según el valor de *G*, según la fórmula:

$$E \wedge \neg F \rightarrow G \quad (6)$$

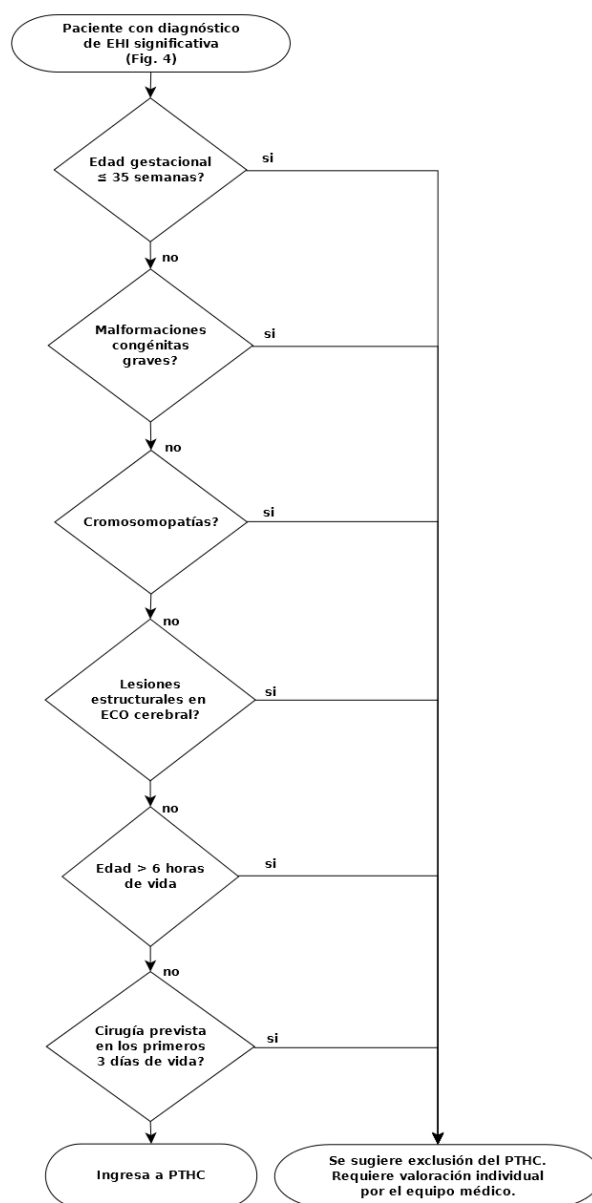


Fig. 4 Criterios de exclusión.

VI. DISCUSIÓN

Como ya se ha mencionado en trabajos previos [30], una de las principales dificultades consistió en formalizar mediante reglas lógicas interrogantes que en la medicina no siempre se responden con “si” o “no”. Pueden existir más de dos posibles respuestas si tenemos en cuenta los resultados inciertos o desconocidos. La Medicina en realidad no se adecúa fácilmente a un marco de razonamiento booleano, por la presencia de una tercera opción para sus variables. Esto podría solucionarse mediante el uso de redes bayesianas donde se pueden

vincular más de dos variables, afectándolas con diferente probabilidad a los resultados obtenidos [34]. La propuesta de Arden Syntax [9] en cambio contempla tres valores, de acuerdo a la esencia de la realidad médica.

En otras ocasiones se ha presentado la dificultad de que una decisión se base en la presencia de cierto número de variables dentro de una fórmula, dificultando la obtención de diagramas que resuman todas las relaciones, que esperen datos concretos para todas las variables.

Por último, no debemos dejar de mencionar el grado de dificultad que agrega el trabajar con extensos y complejos protocolos como el presente, donde se suma un gran número de variables con las cuales trabajar. Por ejemplo, en este trabajo nos hemos limitado a trabajar únicamente con los criterios de selección de pacientes, llegando a utilizar en total 20 variables. No fue abordado lo que sigue a la selección de los pacientes susceptibles de recibir el tratamiento. Las partes a tratar incluirían el mismo protocolo de tratamiento y las causas de interrupción. Se estiman en unas 200 las variables involucradas a lo largo del proceso asistencial PTHC. En la traducción del PTHC al formalismo lógico y de los diagramas de flujo, no hemos encontrado indeterminaciones o incongruencias que podrían haber pasado desapercibidas en las habituales descripciones en textos. Consideramos que este resultado de por sí tiene un valor en el marco de la Medicina de calidad, dado que se excluyen situaciones no determinadas que pudieran alterar la secuencia de aplicación del protocolo.

El segundo resultado que se ha obtenido es el de una formulación inequívoca, lista para su incorporación en nuevas herramientas informáticas de ayuda a la toma de decisiones en la clínica. Sin embargo, para que todo el PTHC sea susceptible de ser programado y utilizado clínicamente, aún falta formalizar las etapas de enfriamiento, mantenimiento y recalentamiento, entre otros procesos colaterales de manejo del paciente.

VII. CONCLUSIONES

Al igual que en las publicaciones reseñadas, en el presente trabajo hemos mostrado que es posible formalizar protocolos médicos complejos. De esta manera se obtienen dos ventajas: la posibilidad de detectar errores o falta de precisión en los protocolos y la posibilidad de implementación de los protocolos en sistemas informáticos de ayuda clínica. La utilización de estas técnicas para precisar protocolos y guías clínicas puede constituir un factor de mayor confiabilidad y consistencia. Consistencia que se traduce en posibilidad de revisión y creación de conocimiento en investigaciones “en servicio”, generalmente descuidadas por su menor valor científico. Si se multiplicaran estas iniciativas, tendríamos la posibilidad de extender en un futuro no muy lejano a otros ejemplos de razonamiento médico para simplificarlos y convertirlos en reglas de producción. Esto a su vez podría generar nuevas aplicaciones informáticas que puedan ser de ayuda en la práctica médica, optimizando la utilización de los recursos disponibles y los resultados clínicos en las instituciones sanitarias.

REFERENCIAS

- [1] M. A. Rodríguez Webber and E. Uradeta Mora, “Asfixia perinatal,” *Neonatal Clin.*, pp. 459, 461, 2006.
- [2] F. Silvera, J. P. Gesuele, R. M. De Oca, G. Vidal, V. Martínez, L. Lucas, M. Moraes, B. Ceruti, and D. Borbonet, “Neuroprotección en pacientes con asfixia perinatal Neuroprotection in patients with perinatal asphyxia,” *Arch. Pediatr. Urug.*, vol. 87, no. 3, pp. 221–233, 2016.
- [3] H. de la M. CHPR, “Informe de Gestión y Sistema Informático Perinatal Año 2015,” 2015. [Online]. Available: www.asse.com.uy/auccdocumento.aspx?8906.53914. [Accessed: 11-Sep-2017].
- [4] D. Blanco, a. García-Alix, E. Valverde, V. Tenorio, M. Vento, and F. Cabañas, “Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica,” *An. Pediatr.*, vol. 75, no. 5, 2011.
- [5] P. De Clercq, K. Kaiser, and A. Hasman, “Computer-interpretable Guideline Formalisms,” *Stud Heal. Technol Inf.*, vol. 139, pp. 22–43, 2008.
- [6] P. A. De Clercq, J. A. Blom, H. H. M. Korsten, and A. Hasman, “Approaches for creating computer-interpretable guidelines that facilitate decision support,” *Artif. Intell. Med.*, vol. 31, no. 1, pp. 1–27, 2004.
- [7] T. Oliveira, P. Novais, and J. Neves, “Development and implementation of clinical guidelines: An artificial intelligence perspective,” *Artif. Intell. Rev.*, no. September 2014, pp. 999–1027, 2014.
- [8] M. Peleg, “Computer-interpretable clinical guidelines: A methodological review,” *J. Biomed. Inform.*, vol. 46, no. 4, pp. 744–763, 2013.
- [9] P. D. Clayton, T. A. Pryor, O. B. Wigertz, and G. Hripcsak, “Issues and Structures for Sharing Medical Knowledge among Decision-Making Systems: The 1989 Arden Homestead Retreat,” *Annu. Symp. Comput. Appl. Med. Care*, pp. 116–121, 1989.
- [10] Health Level Seven Arden Syntax, “The Arden Syntax for Medical Logic Systems Version 2.9,” 2013.
- [11] E. Peleg, M. Boxwalla, A. Tu, S. zeng, Q. Ogunyemi, O. Wang, D. Patel, V. Greenes, R. Shortliffe, “The InterMed Approach to Shareable Computer-interpretable Guidelines: A Review,” *J Am Med Inf. Assoc.*, vol. 11, no. 1, pp. 1–11, 2004.
- [12] L. Ohno-Machado, J. H. Gennari, S. N. Murphy, N. L. Jain, S. W. Tu, D. E. Oliver, E. Pattison-Gordon, R. A. Greenes, E. H. Shortliffe, and G. O. Barnett, “The guideline interchange format: a model for representing guidelines,” *J. Am. Med. Inform. Assoc.*, vol. 5, no. 4, pp. 357–372, 1998.
- [13] H. T. Morató, “Asfixia Neonatal,” *Rev. Soc. Boliv. Pediatr.*, vol. 46, no. 2, pp. 145–150, 2007.
- [14] M. Helmy, “Mechanisms of Birth Asphyxia and a Novel Resuscitation Strategy,” 2014.
- [15] S. Shankaran, A. R. Laptook, R. A. Ehrenkranz, J. E. Tyson, S. A. McDonald, E. F. Donovan, A. A. Fanaroff, W. K. Poole, L. L. Wright, R. D. Higgins, N. N. Finer, W. A. Carlo, S. Duaara, W. Oh, C. M. Cotten, D. K. Stevenson, B. J. Stoll, J. A. Lemons, R. Guillet, and A. H. Jobe, “Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 353, no. 15, pp. 1574–1584, 2005.
- [16] P. D. Gluckman, J. S. Wyatt, D. Azzopardi, R. Ballard, A. D. Edwards, D. M. Ferriero, R. A. Polin, C. M. Robertson, M. Thoresen, A. Whitelaw, and A. J. Gunn, “Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial,” *Lancet*, vol. 365, no. 9460, pp. 663–670, Jun. 2017.
- [17] D. J. Eicher, C. L. Wagner, L. P. Katikaneni, T. C. Hulseley, W. T. Bass, D. A. Kaufman, M. J. Horgan, S. Languani, J. J. Bhatia, L. M. Givelihoodian, K. Sankaran, and J. Y. Yager, “Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: Efficacy outcomes,” *Pediatr. Neurol.*, vol. 32, no. 1, pp. 11–17, Jun. 2017.
- [18] A. D. Edwards and D. V. Azzopardi, “Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia,” *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 91, no. 2, pp. F127–31, 2006.
- [19] S. M. Schulzke, S. Rao, and S. K. Patole, “A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy - are we there yet?,” *BMC Pediatr.*, vol. 7, p. 30, 2007.
- [20] P. S. Shah, A. Ohlsson, and M. Perlman, “Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review,” *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, vol. 161, no. 10, pp. 951–958, 2007.
- [21] S. Jacobs, R. Hunt, W. Tarnow-Mordi, T. Inder, and P. Davis, “Cooling for Newborns with Hypoxic Ischaemic Encephalopathy,” *Pediatr. Res.*, vol. 58, no. 2, pp. 385–385, 2005.
- [22] P. S. Shah, “Hypothermia: A systematic review and meta-

- analysis of clinical trials,” *Semin. Fetal Neonatal Med.*, vol. 15, no. 5, pp. 238–246, 2010.
- [23] C.-H. Huang, H.-W. Chen, M.-S. Tsai, C.-Y. Hsu, R.-H. Peng, T.-D. Wang, W.-T. Chang, and W.-J. Chen, “Antiapoptotic Cardioprotective Effect of Hypothermia Treatment Against Oxidative Stress Injuries,” *Acad. Emerg. Med.*, vol. 16, no. 9, pp. 872–880, 2009.
- [24] R. M. Blumberg, E. B. Cady, J. S. Wigglesworth, J. E. McKenzie, and A. D. Edwards, “Relation between delayed impairment of cerebral energy metabolism and infarction following transient focal hypoxia-ischaemia in the developing brain,” *Exp. Brain Res.*, vol. 113, no. 1, pp. 130–137, 1997.
- [25] V. Roelfsema, L. Bennet, S. George, D. Wu, J. Guan, M. Veerman, and A. J. Gunn, “Window of opportunity of cerebral hypothermia for postischemic white matter injury in the near-term fetal sheep,” *J Cereb Blood Flow Metab.*, vol. 24, no. 8, pp. 877–886, 2004.
- [26] E. M. Graham, R. A. Sheldon, D. L. Flock, D. M. Ferriero, L. J. Martin, D. P. O’Riordan, and F. J. Northington, “Neonatal mice lacking functional Fas death receptors are resistant to hypoxic–ischemic brain injury,” *Neurobiol. Dis.*, vol. 17, no. 1, pp. 89–98, 2004.
- [27] T. Tatsumi, S. Matoba, A. Kawahara, N. Keira, J. Shiraiishi, K. Akashi, M. Kobara, T. Tanaka, M. Katamura, C. Nakagawa, B. Ohta, T. Shirayama, K. Takeda, J. Asayama, H. Fliss, and M. Nakagawa, “Cytokine-induced nitric oxide production inhibits mitochondrial energy production and impairs contractile function in rat cardiac myocytes,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 35, no. 5, pp. 1338–1346, 2000.
- [28] L. Bennet, J. M. Dean, G. Wassink, and A. J. Gunn, “Differential effects of hypothermia on early and late epileptiform events after severe hypoxia in preterm fetal sheep,” *J. Neurophysiol.*, vol. 97, no. 1, pp. 572–578, 2007.
- [29] A. J. Gunn, T. R. Gunn, M. I. Gunning, C. E. Williams, and P. D. Gluckman, “Neuroprotection With Prolonged Head Cooling Started Before Postischemic Seizures in Fetal Sheep,” *Pediatrics*, vol. 102, no. 5, p. 1098 LP-1106, Nov. 1998.
- [30] M. Sosa, L. Grundel, and F. Simini, “Use of Formal Logic and Flowcharts in Medical Diagnosis Situations to Verify its Validity and Inclusion in Clinical Decision Support Systems,” *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 705, p. 2013, 2016.
- [31] International Organization for Standardization, “ISO 5807:1985 Information processing — Documentation symbols and conventions for data, program and system flowcharts, program network charts and system resources charts,” *International Organization for Standardization*, 1985. [Online]. Available: <https://www.iso.org/obp/ui/es/#iso:std:iso:5807:ed-1:v1:en>. [Accessed: 29-Jun-2015].
- [32] H. Sarnat and M. Sarnat, “Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study,” *Arch. Neurol.*, vol. 33, no. 10, pp. 696–705, Oct. 1976.
- [33] S. L. Olsen, M. DeJonge, A. Kline, E. Liptsen, D. Song, B. Anderson, and A. Mathur, “Optimizing Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy,” *Pediatrics*, vol. 131, no. 2, p. e591 LP-e603, Feb. 2013.
- [34] M. R. Bez, C. D. Flores, J. M. L. Fonseca, V. Maroni, P. R. Barros, and R. M. Vicari, “Influence diagram for selection of pedagogical strategies in a multi-agent system learning,” *Lect. Notes Comput. Sci. (including Subser. Lect. Notes Artif. Intell. Lect. Notes Bioinformatics)*, vol. 7637 LNAI, pp. 621–630, 2012.