



Facultad de Medicina de Valladolid

TESIS DE DOCTORADO EN MEDICINA

POR

MARÍA ARRIAGA REDONDO

Directores de Tesis :

DR. JUAN ARNÁEZ SOLÍS

DR. ALFREDO GARCÍA-ALIX PÉREZ

DR. HERMENEGILDO GONZÁLEZ GARCÍA

**Utilidad de la oximetría cerebral
en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica
en tratamiento neuroprotector con hipotermia**

Dedicatoria

A Jesús, mi pilar y compañero. Gracias por llenar de luz mi vida e implicarte en cada uno de mis proyectos como si fuera tuyo.

A mi madre, mi padre, Paula y Alfonso que me acompañan cada día en mi camino y me ayudan a crecer.

Agradecimientos

A Juan Arnáez, verdadero motor de este proyecto. Gracias por enseñarme tanto.

A Alfredo García-Alix e Isabel Benavente, sin los cuales este trabajo nunca hubiera visto la luz. Un autentico honor haber trabajado con vosotros.

A Cristina Vega por su imprescindible colaboración.

A Manuel Sánchez-Luna por darme la oportunidad de formar parte de un gran equipo, por acogerme y enseñarme desde el primer día.

A Dorita Blanco, con la que comparto cada día mi ilusión por la neurología neonatal.

A todos mis compañeros y amigos del Servicio de Neonatología del Hospital Gregorio Marañón, que me dan su apoyo y soporte cada día. Especialmente a Ester Sanz por su inestimable ayuda.

A los compañeros del Servicio de Neonatología del Hospital Puerta del Mar de Cádiz. Gracias por vuestra cálida acogida y apoyo en este proyecto.

A Covidien, por la cesión de algunas de las imágenes de este trabajo.

Abreviaturas

- 2D: dos dimensiones
- 3D: tres dimensiones
- AAE: aminoácidos excitatorios
- AAP: Academia Americana de Pediatría
- ABC: área bajo la curva
- ACM: arteria cerebral media
- ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos)
- ADN: ácido desoxirribonucleico
- AE: atresia de esófago
- aEEG: electroencefalograma integrado por amplitud
- AMPA: tipo de receptor para el ácido glutámico y el aspártico
- ATP: adenosin trifosfato
- Ca⁺⁺: ión calcio
- CC: cardiopatía congénita
- cFTOE: extracción tisular fraccional cerebral de oxígeno
- DAP: ductus arterioso persistente
- DB: déficit de bases
- DO₂: aporte de oxígeno al tejido
- ddv: días de vida
- DS: desviación estandar
- E: especificidad
- ECMO: circulación con membrana extracorpórea
- EEG: electroencefalograma
- EG: edad gestacional
- EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica

- EN: encefalopatía neonatal
- ENE: enolasa neuronal específica
- ERO₂: ratio de extracción de oxígeno
- FC: frecuencia cardíaca
- FDA: Food and Drug Administration
- FIA: factor inductor de apoptosis
- FiO₂: fracción de oxígeno inspirada
- FR: frecuencia respiratoria
- FSC: flujo sanguíneo cerebral
- GABA: ácido g-amino butírico
- GI: gastrointestinal
- GTP: guanosin trifosfato
- h: horas
- Hb: hemoglobina
- HDC: hernia diafragmática congénita
- hdv: horas de vida
- HHb: deoxihemoglobina
- H-I: hipóxico-isquémico/a
- HT: hipotermia terapéutica
- HTP: hipertensión pulmonar
- IC: intervalo de confianza
- IL: interleuquina
- INVOS: In Vivo Optical Spectroscopy System (sistema de espectroscopia óptica en vivo)
- IR: índice de resistencia (ecografía doppler)
- IRA: Insuficiencia renal aguda
- K⁺: ión potasio
- LCR: líquido cefalorraquídeo

Máx: máximo

Mín: mínimo

Na⁺: ión sodio

NEC: enterocolitis necrotizante

NIRS: espectroscopia cercana al infrarrojo

NMDA: receptor de N-metil-D-aspartato. Tipo de receptor de glutamato

NNT: número de pacientes necesario tratar para ver en uno efecto beneficioso

NO: óxido nítrico

NOi: óxido nítrico inhalado

NT: normotermia

OC: onda continua

O₂Hb: oxihemoglobina

OR: odds ratio

PaO₂: presión parcial de oxígeno en sangre arterial

PC: perímetro cefálico

PCI: parálisis cerebral infantil

pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono

PCRN: perímetro cefálico al nacimiento

PEAT: potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo

PESS: potenciales evocados somatosensoriales

PEV: potenciales evocados visuales

PRN: peso al nacimiento

px: pronóstico

Qp: flujo pulmonar

Qs: flujo sistémico

QxC: cirugía cardíaca

RCTG: registro cardiotocográfico

RM: resonancia magnética
RN: recién nacido
RNPT: recién nacido pretérmino
RNV: recién nacido vivo
RR: riesgo relativo
rScO₂: saturación regional cerebral de oxígeno
rSO₂: saturación regional de oxígeno
rSrO₂: saturación regional renal de oxígeno
rSsO₂: saturación regional somática/esplácnica de oxígeno
s:semanas
S: sensibilidad
SatO₂: saturación arterial de oxígeno
SDR: síndrome de distrés respiratorio
SEN: Sociedad Española de Neonatología
SNC: sistema nervioso central
SvcO₂: saturación venosa central de oxígeno
SVIH: síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico
SvO₂: saturación venosa mixta
T^a: temperatura
TA: tensión arterial
TC: tomografía computerizada
TD: espectroscopía resuelta en tiempo
TEF: tomografía por emisión de fotón
TOI: índice de oxigenación tisular
TxH: transfusión de hematíes
USC: ultrasonografía cerebral
VCS: vena cava superior

VMC: ventilación mecánica convencional

VO₂: consumo de oxígeno

VP: valor predictivo

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

VSC: volumen sanguíneo cerebral

1. INTRODUCCIÓN

Pág 19-77

1.1. Encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal**1.1.1. Definiciones****1.1.2. Incidencia de la EHI****1.1.3. Relevancia del problema: la carga en términos de salud****1.1.4. Mecanismos patogénicos del daño cerebral****1.1.5. La neuroprotección con hipotermia****1.1.6. Herramientas con valor diagnóstico-pronóstico en el RN con EHI**

1.1.6.1. Evaluación clínica

1.1.6.2. Electroencefalografía integrada por amplitud (aEEG)

1.1.6.3. Electroencefalograma convencional

1.1.6.4. Potenciales evocados

1.1.6.5. Estudios de neuroimagen

1.1.6.6. Neurobioquímica

1.1.6.7. Limitaciones de las herramientas en las primeras 24-48 horas de vida

1.2. La oximetría cerebral con espectroscopia cercana al infrarrojo**1.2.1. Generalidades****1.2.2. Fundamentos****1.2.3. Equipos****1.2.4. El equipo INVOS en el paciente neonatal**

1.2.4.1. Descripción del dispositivo INVOS

1.2.4.2. Validación del dispositivo INVOS en neonatología

1.2.4.3. Valores normales y comparación con otros dispositivos

1.2.4.4. Limitaciones de los dispositivos utilizados en la práctica clínica

1.2.5. Utilización de la monitorización de la rScO₂ en el escenario clínico neonatal

1.2.5.1. Neonato prematuro

1.2.5.2. Neonato a término sin patología cardiaca

1.2.5.3. Neonato a término con patología cardiaca

1.3. Oximetría cerebral en el RN con EHI

1.3.1. Antes de la hipotermia terapéutica

1.3.2. Evidencia desde la introducción de la hipotermia terapéutica

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Pág. 79-81

2.1. Hipótesis

2.2. Objetivos

3. METODOLOGÍA

Pág. 83-95

3.1. Diseño del estudio

3.2. Periodo del estudio y ámbito del mismo

3.3. Población de estudio

3.4. Datos del estudio

3.5. Datos de oximetría cerebral (rScO₂)

3.6. Consentimiento

3.7. Financiación

3.8. Análisis estadístico de los datos

4. RESULTADOS

Pág. 97-123

4.1. Descriptivo de las características de la población

4.1.1. Características generales

4.1.2. Antecedentes perinatales

4.1.3. Características de la EHI y de la disfunción neurológica

4.1.4. Características de la disfunción multiorgánica

4.1.5. Evolución neonatal de los pacientes

4.2. Valores de rScO₂ (INVOS) en el periodo de monitorización

4.3. Relación de los valores de rScO₂ (INVOS) con la afectación neurológica

4.3.1. El grado de EHI

4.3.2. El trazado y la presencia de crisis en el aEEG

4.3.3. Los valores de ENE en LCR

4.3.4. Los hallazgos en la RM

4.3.5. La evolución en periodo neonatal: estado neurológico al alta y fallecimiento

4.3.6. El desenlace combinado RM patológica y fallecimiento

4.4. Valores de rScO₂ (INVOS) en relación con otras variables de la homeostasis corporal que pueden influir en la hemodinámica cerebral

4.5. Valor pronóstico de la rScO₂

5. DISCUSIÓN

Pág. 125-146

5.1. Características generales de la población de estudio

5.2. Características en relación con la afectación neurológica y multisistémica

5.3. Valores y tendencia de la oximetría cerebral con el monitor INVOS. Fortalezas y debilidades

5.4. Relación de los valores de rScO₂ con otras herramientas que estiman la gravedad de la EHI

5.4.1. Valores de rScO₂ y graduación clínica de la EHI

5.4.2. Valores de rScO₂ y aEEG

5.4.3. Valores de rScO₂ y ENE

5.4.4. Valores de rScO₂ en el desenlace de RM patológica y fallecimiento

5.4.5. Valores de rScO₂ y exploración neurológica al alta

5.5. Relación de la variabilidad en los valores de rScO₂

5.6. Relación de los valores de rScO₂ con otras variables

5.7. Modelo predictivo en función de los valores de rScO₂

6. CONCLUSIONES Pág. 147-148

7. BIBLIOGRAFÍA Pág. 149-158

8. APÉNDICE Pág. 159-162

8.1. Correlación de los valores de rScO₂ con otras variables estudiadas

1. Introducción

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Encefalopatía hipóxico–isquémica perinatal

1.1.1. Definiciones

Se entiende por encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) perinatal una constelación de signos neurológicos que aparece inmediatamente después del parto tras un episodio de asfixia perinatal y que se caracteriza por un deterioro de la alerta y de la capacidad de despertar, alteraciones en el tono muscular y en las respuestas motoras, alteraciones en los reflejos, y a veces, convulsiones. La EHI se produce como consecuencia de la privación de oxígeno al cerebro, bien por hipoxemia arterial o por isquemia cerebral, o por la concurrencia de ambas situaciones.

Sin embargo, en ocasiones no resulta sencillo establecer con claridad el origen hipóxico-isquémico (H-I) como causa del cuadro de encefalopatía que presenta el recién nacido (RN). De hecho, hay en la bibliografía cierto debate sobre cuándo establecer que la encefalopatía que presenta un RN obedece a una etiología H-I (1). Igualmente, en ocasiones se utilizan indistintamente de forma poco acertada los términos asfixia perinatal, sufrimiento fetal, estado fetal no tranquilizador, etc. A continuación se explican brevemente algunos de estos términos y las definiciones utilizadas en la práctica clínica.

ASFIXIA

Asfixia es la interrupción en el intercambio gaseoso, que comporta hipoxemia, hipercapnia y acidosis metabólica por hipoperfusión tisular (2). En neonatología el término de asfixia perinatal se utiliza para describir una agresión reciente, generalmente alrededor del parto, producida al feto o RN secundaria a la falta de oxígeno y/o a la falta de una adecuada perfusión tisular (3).

Las alteraciones gasométricas, que traducen la alteración en el intercambio gaseoso y que son necesarias para el diagnóstico de asfixia no siempre tienen repercusión orgánica. Así pues, durante el parto pueden darse de forma transitoria momentos de hipoxemia e hipercapnia

sin repercusión patológica para el feto (4, 5). En la práctica clínica es muy difícil determinar el momento en que se interrumpe el intercambio gaseoso o conocer cómo progresa la acidosis metabólica. Por ello, aunque esta definición de asfixia es adecuada patogénicamente, no es operativa en la práctica clínica y tiene una connotación peyorativa (3, 6).

Por otro lado, los indicadores clínicos tradicionalmente utilizados para evaluar el bienestar fetal son mayoritariamente indirectos y generalmente no informan sobre el estado del cerebro fetal. Hasta hace pocos años, la existencia de un episodio asfíctico perinatal era señalado basándose en la presencia de algunos de estos indicadores clínicos indirectos como: líquido amniótico teñido de meconio, alteraciones en el registro cardiotocográfico fetal (RCTG), acidosis fetal, bajas puntuaciones en el test de Apgar y/o fracaso para iniciar movimientos respiratorios espontáneos tras el nacimiento. Su presencia aislada o combinada establecía el diagnóstico de **sufrimiento fetal (*fetal distress*)**, pese a que estos indicadores no se correlacionan bien entre sí y tienen una pobre capacidad predictiva de morbilidad neurológica precoz o tardía (3, 7-12).

No obstante, la combinación de varios de estos marcadores en sus formas más graves, como bajas puntuaciones en el test de Apgar, acidosis fetal grave y necesidad de reanimación avanzada en el paritorio, permiten delinear un grupo de recién nacidos con alto riesgo de presentar disfunción neurológica y orgánica secundaria a la asfixia perinatal (10, 11).

En 1998, las serias limitaciones operativas para establecer el diagnóstico de asfixia e identificar al conjunto de recién nacidos con alto riesgo de presentar morbilidad neurológica, llevaron al American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos) junto con el Grupo de Trabajo Internacional para la Parálisis Cerebral, a establecer que el término de sufrimiento fetal (*fetal distress*), además de ser impreciso e inapropiado, no describía adecuadamente el estado real del feto durante el parto y originaba problemas médico-legales (2). Ambos grupos propusieron que se abandonasen los términos sufrimiento fetal y asfixia intraparto y sugirieron la **sustitución del término “sufrimiento fetal” por el término menos comprometido de “estado fetal no tranquilizador”**.

ESTADO FETAL NO TRANQUILIZADOR

Con este nuevo término se designan tanto aquellas situaciones en las que el registro cardiotocográfico se aleja de los patrones normales como la presencia de signos indirectos de compromiso en el flujo sanguíneo fetal (acidosis). Para aumentar la precisión del término, se recomienda que el diagnóstico de estado fetal no tranquilizador vaya acompañado de la descripción del signo clínico o de la prueba que ha conducido a dicho diagnóstico (2). Hay que tener en cuenta que además de la H-I fetal, hay otras entidades que pueden conducir a un estado fetal no tranquilizador: anomalías en el desarrollo cerebral, enfermedades metabólicas, infecciones, fármacos o consumo de tóxicos por parte de la madre. Incluso un feto sometido a hipoxia crónica mantenida durante la gestación puede no manifestar repercusión de la misma hasta el momento del parto.

EVENTO CENTINELA

Este término señala la ocurrencia inmediatamente antes o durante el parto de un evento hipóxico o isquémico agudo de magnitud suficiente como para causar lesión en un feto previamente sano. Los acontecimientos que se incluyen bajo este término son: rotura uterina, desprendimiento de placenta, prolapso de cordón, embolismo de líquido amniótico, exanguinación fetal debida a la existencia de vasa previa y hemorragia feto-materna. Este episodio agudo puede darse anteparto o intraparto y puede ser silente. Cuando tiene traducción clínica ayuda a definir el momento de la agresión H-I y a actuar, finalizando la gestación, con el objetivo de evitar el daño y sus secuelas (2).

La importancia en señalar este grupo de acontecimientos como una categoría de particular riesgo ha sido confirmada al apreciarse que el riesgo de muerte perinatal y de EHI difiere claramente entre los eventos centinelas y el estado fetal no tranquilizador (13, 14). Frente al estado fetal no tranquilizador, los eventos centinelas conllevan un aumento del riesgo de muerte perinatal y de EHI de 2,4 (IC 95% 1.95-2.94; $p<.001$) y 1.93 (IC 95% 1.49; 2.52; $p<.001$) veces respectivamente. Además, los RN expuestos a eventos centinelas presentan con mayor frecuencia morbilidad perinatal (puntuaciones bajas en el test de Apgar, acidosis y necesidad de reanimación) que los RN con antecedente de estado fetal no tranquilizador. Entre

los eventos centinelas de mayor riesgo están el desprendimiento completo de placenta y la rotura uterina, con un riesgo de EHI superior al 30% (14).

ENCEFALOPATÍA NEONATAL

La encefalopatía neonatal (EN) es un síndrome clínico definido por la presencia de disfunción neurológica significativa durante la primera semana de vida. Varios estudios han confirmado que, cuando se utilizan definiciones tan amplias y genéricas, los eventos hipóxicos perinatales solo aparecen como antecedente en una pequeña proporción de casos de EN; otros factores socio-demográficos, maternos (enfermedad tiroidea materna, preeclampsia grave) y prenatales (trastornos genéticos, malformaciones) son los responsables de gran parte de los casos (15-17).

Una definición más precisa fue aportada por Nelson y Leviton (18, 19), quienes describieron la EN como un **síndrome clínico de disfunción neurológica durante los primeros días de vida en un RN a término, que se manifiesta por una dificultad en iniciar y/o mantener la respiración, una alteración del nivel de conciencia, del tono muscular y de las respuestas motoras y, con frecuencia, convulsiones**. Sin embargo, como apunta recientemente Volpe esta definición no es específica ni caracteriza suficientemente dicha entidad (1). Aunque la causa más frecuente de EN en el RN a término es la agresión H-I aguda, este síndrome puede responder a múltiples causas: hemorragia intracraneal, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia grave, enfermedades metabólicas, infecciones del sistema nervioso central e intoxicación por fármacos administrados a la madre. Aplicando criterios operativos más estrictos, como son la presencia de indicadores de asfixia perinatal y de disfunción neurológica inmediata tras el nacimiento junto con los estudios de neuroimagen, los cuales han sido claves y apoyan un origen perinatal y no prenatal, se puede identificar con mayor exactitud el origen H-I perinatal. Un estudio realizado en una amplia población sin malformaciones con encefalopatía neonatal precoz evaluados con resonancia magnética (RM) en las primeras 2 semanas de vida, mostró que más del 80 % de los RN mostraban lesiones hipóxico-isquémicas agudas adquiridas perinatalmente (20). En la misma línea, un reciente estudio en 405 RN con EHI encontró que, los factores perinatales y no los antenatales se asociaban con esta entidad (21).

DEFINICIÓN OPERATIVA DE ASFIXIA Y EHI PERINATAL EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

En un RN con EN es necesario, como en cualquier otro marco clínico, intentar dilucidar al máximo el origen de dicho síndrome. Así, la presencia de disfunción neurológica aguda tras el parto junto con indicadores de alteración en el bienestar fetal y del estado perinatal (acidosis metabólica en sangre de arteria umbilical y puntuaciones bajas en el test de Apgar) sugieren con fuerza un origen H-I de la EN (**Tabla 1**). Aunque en la práctica clínica con frecuencia se desconoce la gravedad y cronología de la agresión H-I, es preferible hablar de “probable EHI” que simplemente utilizar el término descriptivo de EN (1).

Por ello, el término de asfixia perinatal quedaría restringido a aquellos neonatos que presentan indicadores perinatales de un evento H-I; y se establece el diagnóstico de EHI cuando además de presentar indicadores perinatales, existe disfunción neurológica clínica (encefalopatía) en las primeras horas de vida y por lo general disfunción de al menos otro órgano o sistema, como riñón, pulmón, sistema cardiovascular, tracto gastrointestinal, hígado, alteraciones metabólicas y en la hemostasia (22).

En relación a la definición operativa de asfixia hay dos observaciones de especial relevancia para los neonatólogos: 1) los RN sanos con indicadores tradicionales de asfixia que no muestran una alteración del estado neurológico tras el nacimiento, no presentarán parálisis cerebral infantil (PCI) y/o trastornos relevantes del desarrollo en el futuro; 2) aquellos neonatos que han tenido una agresión suficientemente grave como para causar PCI, invariablemente muestran un cuadro de encefalopatía moderada o grave y afectación de otros órganos o sistemas en los primeros días de vida (4, 18, 23-26). Estas observaciones han dado lugar a que tanto la Academia Americana de Pediatría (AAP) como el ACOG, exijan desde 1999 la presencia de unos criterios necesarios para poder atribuir una PCI a un evento H-I intraparto (**Tabla 2**) (2, 12).

Tabla 1 | Criterios para establecer el diagnóstico de EHI perinatal en RN \geq 34 semanas de edad gestacional (EG). Martinez-Biarge 2008 (13)

Parto	Esencial	Cualquiera de los siguientes antecedentes: <ul style="list-style-type: none"> • Evento hipóxico-centinela que acontece inmediatamente antes o durante el parto. • Aparición súbita y de forma sostenida de una alteración en el RCTG (pérdida de la variabilidad, desaceleraciones variables o tardías persistentes, desaceleración prolongada-bradicardia sostenida). • Periodo intraparto complicado (parto distócico).
	Adicional (apoyo)	<ul style="list-style-type: none"> • pH cuero cabelludo fetal $< 7,20$.
Perinatal	Esencial	<ul style="list-style-type: none"> • Acidosis metabólica en sangre arteria umbilical ($\text{pH} < 7,0$ y $\text{DB} \geq 12 \text{mmol/L}$).
	Adicional	<ul style="list-style-type: none"> • Dificultad para iniciar y/o mantener la respiración. Puntuación en el test de Apgar a los 5 min ≤ 5.
Neonatal	Esencial	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción neurológica presente desde el nacimiento y que persiste durante los primeros días de vida. • Exclusión de otras posibles etiologías: traumatismos, trastornos de la coagulación, infecciones, síndromes genéticos o anomalías estructurales sugestivas de agresión HI antenatal.
	Adicional (apoyo)	<ul style="list-style-type: none"> • Afectación multiorgánica en las primeras horas de vida. • Estudios precoces de neuroimagen que muestran después de las 24 horas de vida lesiones cerebrales agudas con una topografía característica.

DB: déficit de bases. min: minutos. RCTG: registro cardiotocográfico.

Tabla 2 | Criterios para establecer un evento H-I agudo intraparto como causa de PCI

Maclennan 1999 (2)	Criterios esenciales (se deben cumplir los tres)	<ul style="list-style-type: none"> • Acidosis metabólica fetal intraparto, en arteria umbilical o muestra sanguínea neonatal precoz ($\text{pH} < 7$ y $\text{DB} \geq 12 \text{mmol/L}$). • Inicio temprano de EN moderada o severa en RN ≥ 34 semanas. • PCI tipo cuadriplejía espástica o discinética.
	Criterios adicionales (para establecer origen agudo)	<ul style="list-style-type: none"> • Evento hipóxico centinela inmediatamente antes o durante el parto. • Deterioro súbito, rápido e importante del patrón de la FC fetal, usualmente después de un evento centinela donde previamente el patrón era normal. • Apgar 0-6 durante más de 5 minutos. • Evidencia precoz de afectación multisistémica. • Evidencia precoz de imagen de alteración cerebral aguda.

ACOG 2005 (12)	Criterios esenciales (se deben cumplir los cuatro)	<ul style="list-style-type: none"> • Acidosis metabólica en sangre de arteria umbilical al nacimiento (pH < 7 y DB ≥ 12 mmol/L). • Inicio precoz de EN moderada-severa en RN ≥ 34 semanas. • PCI tipo cuadriplejia espástica o discinética. • Exclusión de otras etiologías.
	Criterios que sugieren momento intraparto (no específicos de asfixia)	<ul style="list-style-type: none"> • Evento hipóxico centinela inmediatamente antes o durante el parto. • Bradicardia importante y súbita o ausencia de variabilidad de la FC fetal en presencia de desaceleraciones variables, tardías o persistentes, usualmente después de un evento centinela en el que previamente el patrón era normal. • Puntuación Apgar 0-3 más allá de 5 minutos. • Inicio de afectación multiorgánica en las primeras 72 horas. • Evidencia precoz en los estudios de imagen de anomalía cerebral aguda no focal.

DB: déficit de bases. EN: encefalopatía neonatal. FC: frecuencia cardíaca. PCI: parálisis cerebral infantil. RN: recién nacido

En los últimos 15 años, los estudios de RM han sido determinantes a la hora de apoyar un origen H-I perinatal de las lesiones cerebrales observadas en neonatos con EN (20). Los patrones de lesión que muestran los estudios de neuroimagen se correlacionan estrechamente con los de los modelos animales de H-I así como con las observaciones neuropatológicas en humanos.

1.1.2. Incidencia de la EHI

La incidencia de la EHI en países desarrollados **ha disminuido** drásticamente en las dos últimas décadas (27, 28), desde unas tasas que oscilaban en torno a 4,4- 7,7 por cada 1000 recién nacidos vivos (RNV) entre los años 1975-1990 hasta cifras en torno a 1,4 por cada 1000 RNV a finales de la década de los 90 y principios del siglo XXI. Aunque las razones que han determinado su descenso no se conocen, posibles factores que han podido contribuir son el progreso socio-económico de las poblaciones, el mejor control obstétrico de las gestantes, así como mejoras en los cuidados perinatales y neonatales.

Por otro lado, la tasa de incidencia de la EHI en países desarrollados varía entre 1 y 8 por 1000 RNV (6). Esto puede deberse a varios factores: a) diferentes definiciones de EHI, b) los diferentes años de antigüedad de los estudios, c) la población estudiada (estudios poblacionales frente a hospitalarios), d) la metodología utilizada para identificar los casos y los factores de

riesgo, e) el denominador empleado (normalmente es 1000 RNV cuando debería ser 1000 RN a término o casi términos vivos). En los tres estudios poblacionales realizados desde 1980, parece confirmarse una disminución de la incidencia global de la EHI en los últimos 30 años, estimándose en alrededor del 1,5 por cada 1000 RNV (16, 27, 29). La incidencia de EHI reportada en los estudios basados en poblaciones hospitalarias es menor, probablemente debido a un sesgo de selección ya que suelen ser estudios realizados en centros de referencia con un alto cuidado obstétrico y neonatal. Una revisión que incluyó 40 estudios procedentes de 26 países de Europa y Estados Unidos señaló una incidencia media en el periodo 1980-2013 de 1,6 por cada 1000 RNV a término (rango 0.68-3.75/1000), siendo la proporción atribuible a la EHI moderada-grave del 60% del total de casos (30). Existen pocos estudios que hagan referencia explícita a la incidencia del grupo de RN con EHI moderada-grave.

En España, disponemos de tres estudios recientes que utilizan las mismas definiciones operativas para la EHI. Los tres concuerdan en que la incidencia de EHI en nuestro entorno puede situarse entre el **0,5 y 1,5 por 1000 RNV** (31-33). El primer estudio, realizado en el Hospital Universitario La Paz de Madrid en el año 2009, encontró que la incidencia de EHI entre el año 2000 y 2009 fue de 1,088 por cada 1000 RNV y que la incidencia de EHI moderada o grave fue de 0,49 por cada 1000 RNV (31). Una incidencia similar fue reportada del 2009 al 2012 en un estudio colaborativo de dos hospitales de Barcelona (33). En nuestro país, solo disponemos de un estudio de base poblacional; este fue realizado en 12 hospitales de las comunidades de Castilla y León y la Rioja (7 de nivel asistencial I-II y 5 de nivel III), desde junio de 2011 a junio de 2013, de un total de 32.325 RN \geq 35 semanas. En este estudio, 213 RN cumplieron criterios de potencial agresión H-I perinatal, de los cuales 33 tuvieron EHI moderada-severa. Este estudio de base poblacional encontró una incidencia de EHI moderada o grave de 1 por 1.000 RNV (IC del 95%, 0,7-1,4) (32). La ventaja de este estudio es que su incidencia es poblacional y, por tanto, no responde a centros únicos de nivel III. La incidencia del 1 por 1000 para la EHI moderada o grave es seguramente más real al incluir dicho estudio centros de diferentes niveles asistenciales y hospitales heterogéneos, como ilustraba el hecho de que solo uno de los centros participantes del estudio disponía de neonatólogo las 24 h del día.

1.1.3. Relevancia del problema: la carga en términos de salud

Las consecuencias de la enfermedad H-I son importantes tanto en términos de mortalidad como de morbilidad a largo plazo, pues el 25% de los afectados va a presentar secuelas a largo plazo en el neurodesarrollo (34). A nivel mundial se estima que alrededor de una cuarta parte de las muertes neonatales que se producen cada año están relacionadas con EHI (35).

Dentro del grupo de EHI (leve, moderada, grave), aquellos RN con **EHI leve** no presentan un aumento del riesgo de mortalidad ni de secuelas neurológicas graves a largo plazo, aunque sí se ha señalado un aumento del riesgo de presentar problemas motores finos (sin PCI), trastornos neuropsicológicos y de memoria, problemas de comportamiento con repercusión en la vida diaria, así como necesidades educativas especiales (36). Por el contrario, los neonatos con **EHI moderada o grave** están sometidos a un riesgo de discapacidad ulterior, mayor para los últimos. Sin embargo, desde la introducción del **tratamiento con hipotermia terapéutica (HT)** este riesgo se ha disminuido del 77% al 64% para la EHI grave y del 52% al 35% para la EHI moderada, en términos de mortalidad y discapacidad grave a la edad de 18 meses (37). Considerando en su conjunto los niños con EHI moderada y severa, se observa una disminución de la PCI, del 31,3% antes de la era hipotermia, al 19%, tras la introducción de la misma, del retraso del desarrollo del 34,7% al 28,7%, de la ceguera del 10% al 5,6% y de la sordera del 5,8% al 3,7% (37). Así mismo, estos beneficios se mantienen en edades más tardías, hasta los 6-8 años según estudios recientes (38, 39).

Por otro lado, todavía hoy el coste socioeconómico de la discapacidad asociada a la PCI para las familias y los servicios de salud es considerable (40). Un estudio Holandés realizado en el año 2007 estima el coste anual por cada niño con PCI severa en 40.265 euros (41). En el 2009 un estudio llevado a cabo en Dinamarca encuentra que el coste nacional de toda la vida de un paciente con PCI es de alrededor de 800.000 euros (42).

1.1.4. Mecanismos patogénicos del daño cerebral

Tanto las neuronas como los oligodendrocitos precisan principalmente oxígeno y glucosa para producir energía y mantener su homeostasis celular. Para poder entender la relevancia de este trabajo sobre la monitorización del consumo cerebral de oxígeno es

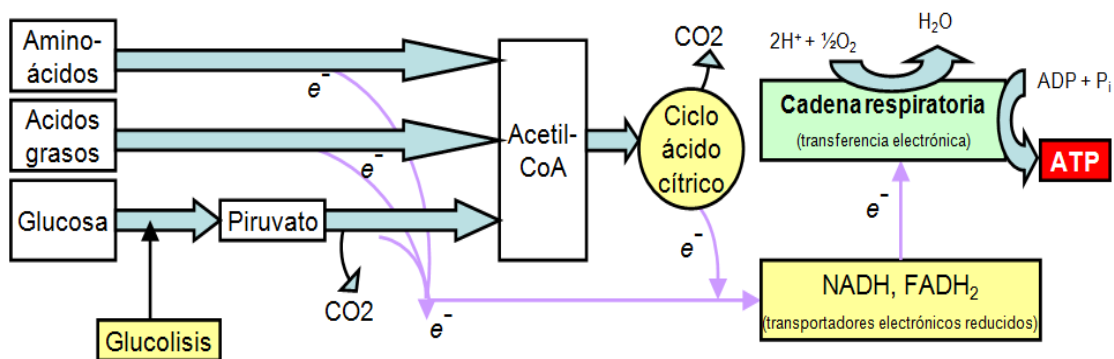
importante comprender cómo funciona la cadena respiratoria mitocondrial y qué cambios ocurren en el cerebro neonatal tras sufrir un episodio de asfixia perinatal.

LA CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL

La principal fuente de energía de las neuronas es el adenosin trifosfato (ATP) procedente de la fosforilación oxidativa de la glucosa que se lleva a cabo en la cadena respiratoria situada en la membrana mitocondrial. El sustrato principal de esta cascada oxidativa es la glucosa. En la **Figura 1** se resumen los principales pasos que tienen lugar en la producción de ATP.

El ATP es utilizado por las neuronas para mantener el potencial de reposo de membrana a través de la ATPasa sodio/potasio (Na^+/K^+), mantener niveles adecuados de calcio (Ca^{++}), sintetizar guanosin trifosfato (GTP) y varias protein quinasas, así como para la entrada de neurotransmisores en vesículas presinápticas y para la liberación de los mismos, además de actuar como neurotransmisor.

Fig. 1 | Procesos que intervienen en la producción de ATP



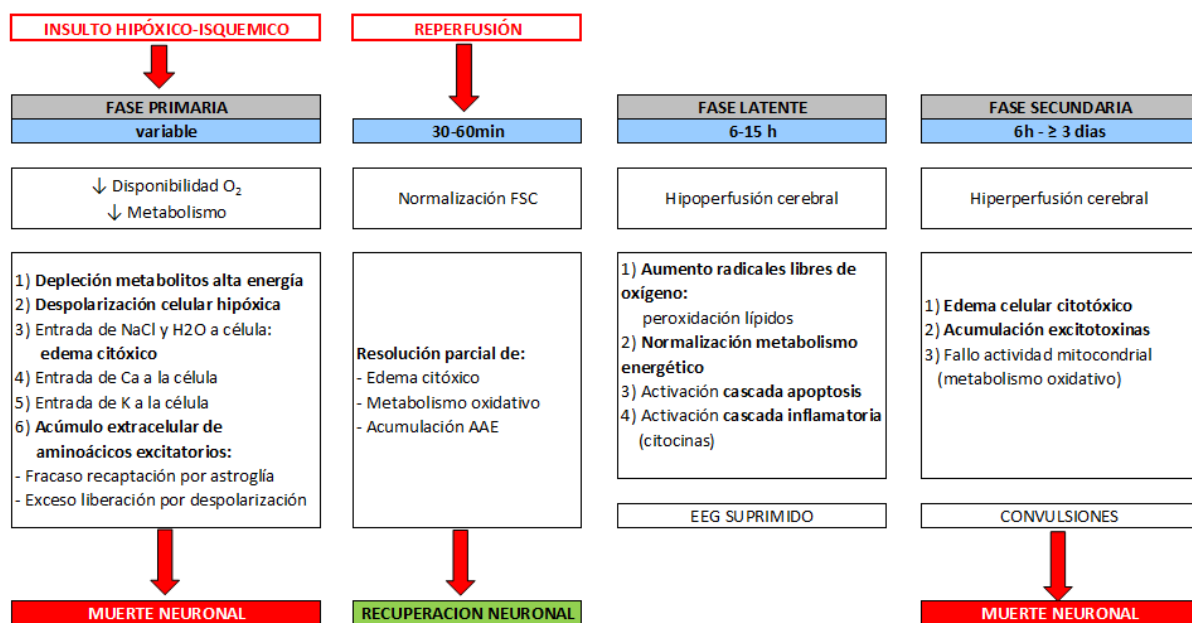
ETAPAS FISIOPATOLÓGICAS DEL DAÑO CEREBRAL H-I

La disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC) es el principal mecanismo implicado en la agresión H-I intraparto (43). Esta disminución suele suceder como consecuencia de una alteración del flujo placentario y del intercambio gaseoso de manera aguda o intermitente.

Cuando dicha alteración es severa, termina superando los mecanismos compensadores del feto (vasodilatación cerebral, redistribución del flujo sanguíneo), produciendo la muerte neuronal.

El daño cerebral se va a producir en dos fases (Figuras 2 y 3). Básicamente, se produce un fallo energético primario inmediato al insulto, seguido de un periodo de reperfusión y una fase latente hasta que se produce la segunda fase o fallo energético secundario.

Fig. 2 | Procesos que intervienen en la cadena respiratoria mitocondrial



Existe una disminución de los compuestos de alta energía derivados del fosfato como la fosfocreatina y el ATP produciendo disfunción mitocondrial, puesto que una de las funciones primordiales del ATP es mantener el gradiente de iones Na⁺ y K⁺ en la membrana celular. Tras la disminución del ATP se produce una salida de K⁺ de la célula, induciendo su despolarización y la liberación masiva de glutamato, un aminoácido excitatorio (AAE) que se acumula en las sinapsis neuronales estimulando los receptores NMDA y AMPA. Además fracasa la recaptación de dicho aminoácido por parte de la astrogliá pues los receptores encargados de su reabsorción resultan dañados al disminuir el aporte de glucosa. Este importante acumulo de glutamato en las sinapsis neuronales conlleva una entrada masiva de Ca⁺⁺ en la célula a través de los receptores NMDA. Además en el cerebro inmaduro del RN los canales NMDA se abren más fácilmente y

permanecen abiertos más tiempo que en el cerebro del adulto y el neurotransmisor GABA (ácido g-amino butírico) produce excitación más que inhibición (44).

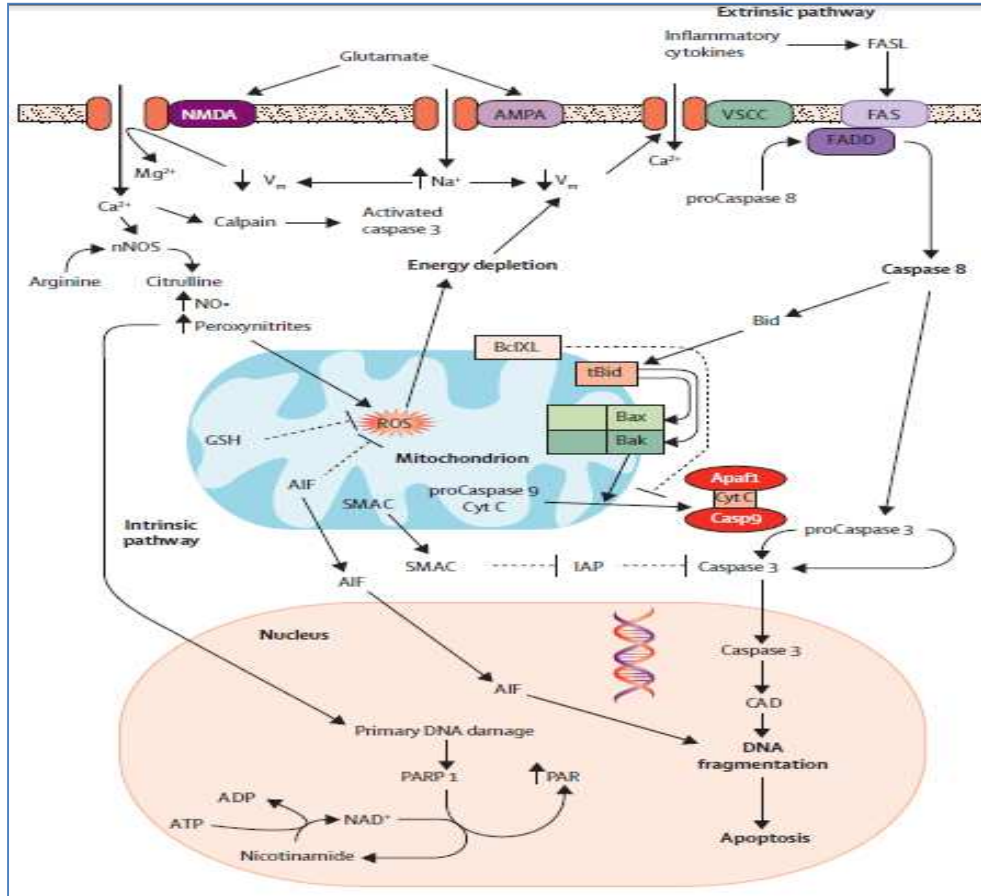
En la **fase de fallo energético primario** esta entrada de iones (Na^+ y Ca^{++}) y de agua al interior de la neurona va a conllevar edema citotóxico y muerte celular por necrosis, liberando interleuquinas y originando así una cascada inflamatoria (45).

Posteriormente se produce la restauración del FSC en el periodo de reperfusión, de 30 a 60 minutos de duración, que se caracteriza por un pH celular y una presión sanguínea normales y una disminución del edema citotóxico, entrando las neuronas en una fase latente durante la cual el electroencefalograma (EEG) está deprimido y se restablece parcialmente el metabolismo mitocondrial. Tras esta fase de latencia, que dura aproximadamente entre 6 y 12 horas, se produce un fallo energético secundario.

En el **fallo energético secundario** la entrada masiva de Ca^{++} en la célula activa la óxido nítrico sintetasa neuronal, aumentando la producción de óxido nítrico (NO). El NO forma peroxinitritos responsables de la peroxidación de lípidos, proteínas y ADN (ácido desoxirribonucleico). Además el NO altera la función de la cadena respiratoria afectando a los complejos 1 y 4 de la misma lo que incrementa la producción de superóxido y peroxinitritos dentro de la mitocondria. Estos iones mejoran el transporte de proteínas proapoptóticas (citocromo C y Factor inductor de apoptosis (FIA)) a través de la membrana externa mitocondrial al citoplasma celular dónde inducen apoptosis a través del llamado mecanismo intrínseco. El citocromo C se une a las caspasas produciendo la activación de la caspasa 3 que producirá la fragmentación del ADN mediada por endonucleasas. Por otro lado el FIA entra en el núcleo celular e induce la fragmentación del ADN por una vía no mediada por caspasas (44).

La entrada de Ca^{++} en la célula puede activar la caspasa 3 de modo directo sin mediar la NO sintetasa. La caspasa 3 se expresa en mayor grado en el cerebro inmaduro que en el cerebro adulto. La apoptosis también puede iniciarse por la vía extrínseca a través del estímulo por interleuquinas y citoquinas del receptor FAS de la superficie celular mediante la activación de la caspasa 8 (44).

Fig. 3 | Cascada de señales que intervienen en la apoptosis-necrosis celular (de Johnson, et al 2009) (46)



El tratamiento con hipotermia está encaminado a prevenir la cascada de eventos que se inician con el aumento del flujo sanguíneo cerebral que llevará al fallo energético secundario.

El cerebro es un órgano que consume mucha energía, la mayor parte de la cual se produce a través del metabolismo oxidativo. En condiciones de privación de oxígeno el metabolismo anaerobio es ineficaz y el lactato producido puede aumentar el daño (47). La monitorización de la saturación regional de oxígeno (oximetría cerebral) en esta circunstancia puede ser capaz de reflejar la alteración del metabolismo oxidativo y la disfunción mitocondrial presentes en la EHI.

1.1.5. La neuroprotección con hipotermia

Hasta la introducción de la HT no se disponía de ningún tratamiento específico eficaz para mejorar el pronóstico de los pacientes con EHI. Los esfuerzos médicos se reducían a realizar medidas de soporte vital, tratar las crisis comiciales y controlar los posibles factores agravantes del daño cerebral tales como la hipoglucemia, la hipocapnia, la hipotensión o la acidosis (48). Esto llevó a la Academia Americana de Pediatría en el año 2006 a considerar a la EHI como una de las grandes frustraciones dentro del campo de la neonatología (49). Sin embargo, en diversos ensayos clínicos desarrollados en la última década, la hipotermia moderada sostenida, entendida como la reducción de la temperatura corporal entre 3-4°C iniciada antes de las 6 horas de vida y mantenida durante 72 horas ha demostrado mejorar el pronóstico de estos pacientes.

A pesar de los avances que se han producido en esta área, se desconocen con exactitud los mecanismos que subyacen al efecto terapéutico de la HT. Aunque el mecanismo principal parece ser la disminución del metabolismo cerebral (5% de reducción por cada °C de descenso en la temperatura cerebral), la HT tiene una acción múltiple suprimiendo importantes vías de lesión que se activan en la fase latente (**Tabla 3**) (34, 50).

Tabla 3 | Potenciales mecanismos de acción de la HT

- Reduce gradualmente la depleción de ATP.
- Reduce el metabolismo cerebral: por cada grado de descenso de temperatura cerebral disminuye un 5% el metabolismo.
- Reduce la acumulación de AAE (glutamato).
- Reduce la producción de óxido nitroso y la síntesis explosiva de radicales libres.
- Puede suprimir la reacción inflamatoria.
- Reduce la activación microglial y la inflamación.
- Inhibe el programa de muerte celular o apoptosis.
- Inhibe la activación de proteasas.
- Prolonga la duración de la ventana terapéutica.
- Efecto aditivo o sinérgico con otras estrategias.

En los últimos años se han publicado varios metaanálisis que señalan que el **NNT** (número de pacientes que necesitan ser tratados para evitar un caso de muerte o discapacidad grave en uno de ellos) para este tratamiento, está **entre 6 y 9**. La HT ha demostrado ser eficaz para reducir la mortalidad y la discapacidad grave tanto en los RN con EHI grave como moderada, especialmente en éstos últimos (34, 37, 51) (**Tabla 4**). Estos resultados parecen mantenerse en el seguimiento a los 6-7 años de edad en los dos estudios publicados hasta la fecha (38, 39).

En cuanto a la seguridad del tratamiento, la HT es eficaz y segura cuando se aplica en hospitales terciarios con protocolos y un entrenamiento adecuado (52). La bradicardia sinusal y la trombocitopenia son las complicaciones más reseñables encontradas, que habitualmente no requieren tratamiento específico (34, 51-53).

Tabla 4 | Eficacia de la HT en el RN con EHI significativa. Tagin 2012 (37)

Desenlaces a una edad ≥ 18 m	Hipotermia		Normotermia		RR (95% IC)	NNT
	Eventos	Total	Eventos	Total		
Muerte o discapacidad mayor	294	614	379	600	0,76 (0,69-0,84)	7
Muerte	171	652	229	652	0,75 (0,63-0,88)	11
Discapacidad mayor	126	478	159	411	0,68 (0,56-0,83)	8
Parálisis cerebral	92	475	127	406	0,62 (0,49-0,78)	8
Retraso desarrollo	99	435	126	363	0,66 (0,52-0,82)	8
Ceguera	22	391	33	329	0,56 (0,33-0,94)	23
Sordera	14	379	18	312	0,64 (0,32-1,37)	-
Supervivencia intacta	227	571	132	549	1,63 (1,36-1,95)	7

1.1.6. Herramientas con valor diagnóstico-pronóstico en el RN con EHI

Varias son las herramientas que disponemos para inferir el grado de lesión neurológica asociada a la EHI y así poder establecer un adecuado tratamiento y pronóstico de estos pacientes. A continuación se describen las principales herramientas y los cambios que ha supuesto la HT en su valor pronóstico: evaluación clínica, electroencefalografía integrada por

amplitud (aEEG), electroencefalograma convencional, potenciales evocados, estudios de neuroimagen y marcadores neurobioquímicos (enolasa neuronal específica).

1.1.6.1. Evaluación clínica

Este es un aspecto fundamental pues en el momento actual el tratamiento con hipotermia está indicado en aquellos RN ≥ 35 semanas con clínica de EHI moderada o severa. Por tanto, una adecuada identificación y graduación de la EHI es esencial. En ocasiones, puede resultar difícil, sobre todo si el paciente ha recibido tratamiento con fármacos anticonvulsivantes, sedantes o analgésicos.

Son signos precoces sugestivos de EHI significativa: el retraso en el inicio de movimientos respiratorios o la presencia de apnea tras la reanimación; la existencia de hipotonía y/o hipoactividad motora acusada; la presencia de convulsiones o de patrones motores estereotipados y la dificultad para despertar ante estímulos nociceptivos (4). Para establecer la gravedad de la EHI, se utilizan habitualmente escalas. La escala probablemente más utilizada en el mundo sea la de Sarnat et al (54), si bien presenta sus limitaciones ([Tabla 5](#)). La principal dificultad de la mayoría de las escalas que se utilizan en la actualidad es que fueron diseñadas para establecer el grado de EHI en los 3-7 primeros días de vida. Sin embargo, desde que disponemos de la HT, la gravedad se debe establecer en las primeras 6 horas dado que de ello depende el inicio o no del tratamiento. Otra dificultad de algunas escalas es que todos los ítems que se valoran tienen el mismo peso a la hora de establecer la gravedad de la EHI. Sin embargo, el aspecto fundamental del RN con afectación significativa de la función del sistema nervioso central (SNC) (EHI moderada o grave) es que tiene alterada la capacidad para despertar y/o mantener la alerta. Por ello, nuestro grupo utiliza la escala publicada por el Dr. García-Alix que diferencia con claridad una afectación moderada o grave cuando existe alteración de la conciencia (55) ([Tablas 6 y 7](#)).

Tabla 5 | Escala de graduación de la EHI de Sarnat et al (54)

	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3
Nivel de conciencia	Hiperalerta	Letargia	Estupor
Neuromuscular			
<i>Tono muscular</i>	Normal	Hipotonía leve	Flacidez
<i>Postura</i>	Leve flexión distal	Severa flexión distal	Descerebración intermitente
<i>Reflejos miotáticos</i>	Aumentados	Aumentados	Disminuidos/ausentes
<i>Mioclonías</i>	Presentes	Presentes	Ausentes
Reflejos			
<i>Succión</i>	Débil	Débil/ausente	Ausente
<i>Moro</i>	Fuerte	Débil, incompleto	Ausente
<i>Oculovestibular</i>	Normal	Hiperactivo	Débil/Ausente
<i>Tónico cervical</i>	Leve	Fuerte	Ausente
Función autonómica	Simpáticas	Parasimpáticas	Ambas deprimidas
<i>Pupilas</i>	Midriasis	Miosis	Variable/medias, poco reactivas
<i>FC</i>	Taquicardia	Bradycardia	Variable
<i>Secreción vía aérea</i>	Escasa	Profusa	Variable
<i>Motilidad GI</i>	No disminuida	Aumentada	Variable
Convulsiones	No	Común: focal o multifocal	Poco común, excluyendo descerebración
EEG	Normal	Precoz: bajo voltaje Tardío: patrón periódico Convulsiones: focales	Precoz: patrón periódico con periodos isoelectricos Tardío: isoelectrico
Duración	Menos 24 horas	2 a 14 días	Horas a semanas

EEG: electroencefalograma. FC: frecuencia cardiaca. GI: gastrointestinal.

Tabla 6 | Escala de graduación García-Alix (55)

Gravedad	Manifestaciones clínicas	
Leve		
<i>Capacidad para despertar</i>	Normal.	
<i>Tono muscular</i>	Hipotonía de distribución proximal superior.	
<i>Respuestas motoras</i>	Cantidad normal o ligeramente disminuida, calidad normal.	
<i>Reactividad</i>	Hiperexcitabilidad: reflejos tendinosos exagerados, clonus, y/o temblor.	
Moderada	A	B
<i>Capacidad para despertar</i>	Letargia o estupor moderado.	Convulsiones aisladas o repetitivas.
<i>Tono muscular</i>	Alteración del tono muscular.	
<i>Respuestas motoras</i>	Disminuidas pero de calidad normal.	
<i>Reactividad</i>	Reflejos miotáticos disminuidos y reflejos primitivos débiles.	
Grave	A	B
<i>Capacidad para despertar</i>	Coma o estupor severo.	Signos de disfunción del troncoencéfalo.
<i>Tono muscular</i>	Hipotonía generalizada, flacidez o postura tónica sostenida.	
<i>Respuestas motoras</i>	Ausentes o estereotipadas: actitudes que remedan decorticación o descerebración o respuestas de triple flexión, convulsiones repetitivas o estado epiléptico.	
<i>Reactividad</i>	Reflejos primitivos ausentes.	

Tabla 7 | Estados de conciencia utilizados en la escala de graduación García-Alix (55)

Normal	Normal. Despierta espontáneamente.
Embotado	Despierta con relativa facilidad pero precisa estimulación y mantiene la alerta > 6 segundos.
Letargia	Despierta con cierta dificultad a estímulos molestos. Mantiene la alerta breves segundos (<6 segundos).
Estupor	Despierta con dificultad a estímulo doloroso, vuelve rápidamente al "sueño" tras cesar estímulo.
Coma	No despierta ante estímulos nociceptivos.

El grado de encefalopatía clínica en el periodo neonatal ha sido la principal aproximación utilizada para predecir la evolución de los niños con EHI. Si bien, los niños con EHI leve eran tradicionalmente considerados "sin riesgo", hay estudios que señalan que pueden presentar a largo plazo problemas motores finos en ausencia de PCI, trastornos neuropsicológicos, de memoria, y problemas del comportamiento (especialmente problemas de

atención y de integración social), así como necesidades educativas especiales (36). Por el contrario los RN con EHI moderada y grave, sí tienen un riesgo aumentado de discapacidad, mayor en estos últimos.

Un aspecto a destacar es el hecho de que **en el diagnóstico de la EN de causa H-I, el cuadro clínico de disfunción neurológica debe estar presente desde el momento del nacimiento, no existiendo un periodo de tiempo libre de sintomatología clínica**. Los trastornos del tono, la actividad motora y la alteración de la capacidad para despertar son aparentes desde el inicio, pero su máxima expresión puede demorarse algunas horas, y con frecuencia aparecen convulsiones a las pocas horas de vida. El curso temporal durante los primeros 3 días es de gran valor para establecer más certeramente el pronóstico y, en general, el cuadro clínico comienza a mejorar después de las 72-96 horas de edad. La progresión de la mejoría en cada una de las funciones neurológicas es variable y difícil de predecir, y se cree que aquellos que mejoran rápidamente pueden tener un mejor pronóstico.

Es importante recordar que desde la introducción de la HT, el riesgo de discapacidad asociado a la EHI moderada y grave ha disminuido considerablemente (**Tabla 8**).

Tabla 8 ■ Riesgo de discapacidad grave o muerte asociado a la gravedad de la EHI (IC95%) (37)

Grado de EHI neonatal	Era pre-HT	Era HT
Moderada RR (IC 95%)	52 (44-60)	35 (28-41)
Grave RR (IC95%)	77 (72-82)	64 (58-76)

Otro cambio que se ha producido y que ha sido destacado en un análisis secundario de dos ensayos clínicos [NICHHD (56) y CoolCap trial (57)], es que la capacidad predictiva del grado inicial de EN se ha visto alterada con el tratamiento con HT. Esto es debido en gran parte a la necesidad de utilizar medicación sedante para asegurar el confort de estos pacientes durante el tratamiento. Sin embargo, aquellos RN en los que persiste clínica de EHI grave, el pronóstico se asocia a evolución adversa. Por otro lado, los RN con persistencia de EHI moderada en los primeros días de vida que reciben tratamiento con HT, tienen mejor evolución que aquellos que no reciben HT. En ambos estudios se observa que la mejora de la EN durante el tratamiento es

importante para identificar pacientes que van a tener mejor pronóstico, haciendo hincapié en la necesidad de una valoración neurológica seriada a lo largo de todo el tratamiento.

1.1.6.2. Electroencefalografía integrada por amplitud (aEEG)

El aEEG (**Figura 4**) es una herramienta muy útil para la monitorización electroencefalográfica en las unidades de neonatología puesto que permite un registro continuo a pie de cama sin interferir con el resto de cuidados del paciente y puede ser interpretado fácilmente y a tiempo real con un entrenamiento sencillo.

Aunque tiene una buena correlación con el EEG convencional presenta sus limitaciones puesto que al ser un registro comprimido en el tiempo, episodios convulsivos de menos de 30 segundos de duración pueden pasar desapercibidos. Además, en los dispositivos de un único canal, las convulsiones focales pueden no detectarse y no es posible reconocer alteraciones de la simetría hemisférica de la actividad electrocortical, ni establecer el origen hemisférico de las descargas focales. Sin embargo todas estas limitaciones se reducen enormemente con los nuevos dispositivos multicanal y con la prolongación (horas y días) en la monitorización (55).

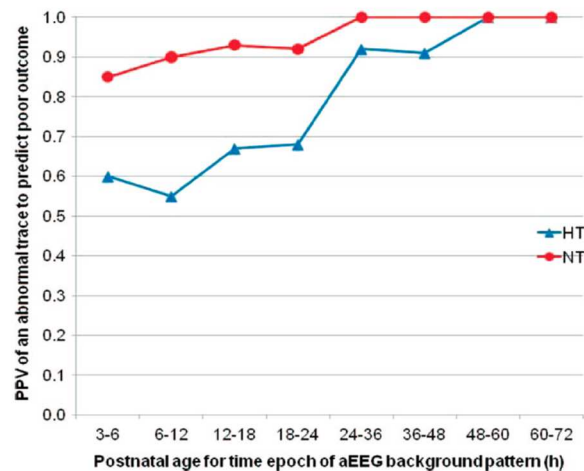
El aEEG ha supuesto una importante herramienta pronostica en el RN con EHI: en la era pre-HT el voltaje normal y/o la normalización de la actividad de base en las primeras 24 horas y la recuperación de los ciclos vigilia/sueño antes de las 36 horas de vida mostró tener un importante valor predictivo de normalidad en pacientes con EHI (58-63). Tras la introducción de la HT, el aEEG ha visto alterada su capacidad predictiva pues la recuperación de un patrón normal en pacientes con un neurodesarrollo a largo plazo normal se puede retrasar hasta las 48 horas y la aparición de ciclos sueño/vigilia hasta las 60 horas. Así mismo, la presencia de un patrón anómalo en las primeras 6 horas de vida tiene un valor predictivo para detectar evolución adversa muy inferior al de los pacientes no tratados con HT, valor predictivo positivo (VPP) 59% frente al 84%, sin embargo dicho valor predictivo se incrementa con el tiempo

Fig. 4 Neonato con aEEG



siendo el VPP a las 24-36 horas de 92% y de 100% a las 48-60 horas (50, 59, 64-67). (ver [Figura 5](#)).

Fig. 5 Valor predictivo del patrón del aEEG en la era pre-HT (rojo) e HT (azul). (de Thorensen 2010) (64).



Con todo, el aEEG es una herramienta fundamental para inferir el estado de la función neurológica así como para predecir evolución adversa en los pacientes con EHI.

1.1.6.3. Electroencefalograma convencional

A diferencia de el aEEG, el EEG requiere de personal experto para su interpretación, necesita de la colocación de más electrodos, lo que limita la realización de otras pruebas habituales en estos niños, y sobre todo dificulta enormemente tiempos prolongados de monitorización con una adecuada impedancia en la transmisión eléctrica a través de los electrodos (55).

En la era pre-HT, su valor pronóstico en el paciente con EHI era importante, mostrando que aquellos pacientes que evolucionaban a trazados normales en las primeras 8-12 horas de vida presentaban un mejor pronóstico que aquellos que presentaban trazados anormales (59). Tras la introducción de la HT, se ha señalado que los cambios en el EEG en las primeras 48 horas

se correlacionan bien con las lesiones en la RM (68) y que en la fase aguda un patrón inactivo es altamente predictivo de evolución desfavorable (69).

1.1.6.4. Potenciales evocados

Los potenciales evocados son fluctuaciones de voltaje (respuestas neuroeléctricas) en el tiempo, generadas en el sistema nervioso en respuesta a un estímulo sensitivo. Los principios en los que se basan los potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo (PEAT), los potenciales evocados visuales (PEV) y los evocados somatosensitivos (PESS), son similares. Se estimula un órgano sensitivo periférico y se registran las respuestas subcorticales y corticales (55). En el paciente con EHI, el valor pronóstico de los potenciales es controvertido:

- PEAT: la disminución en la amplitud de la onda V se ha relacionado con un mal pronóstico neurológico a 60db de intensidad, si bien otros autores no han encontrado asociación entre la ausencia de respuesta y el daño neurológico posterior (70).
- PESS: su normalidad en el nervio mediano a la semana de vida se ha asociado con normalidad neurológica con una sensibilidad del 96% (71).
- PEV: su alteración en los primeros 3 a 7 días de vida se ha correlacionado con una evolución neurológica adversa (70, 72), mientras que la normalidad parece indicar un pronóstico favorable. La sensibilidad (S) y especificidad (E) para predecir evolución adversa (muerte o alteración neurológica) a los 18-24 meses de edad ha mostrado en diversos estudios ser próxima o superior al 90%, respectivamente (55).

De nuevo la HT induce cambios en la respuesta neurofisiológica (73, 74). En la actualidad apenas existen estudios que determinen el valor pronóstico de los potenciales evocados tras el inicio del tratamiento con HT en recién nacidos con EHI. Un reciente estudio realizado en 2015 por Garfinkle J et al (75) observa que el VPP de los PESS realizados en el nervio mediano para la detección de alteración del neurodesarrollo es muy inferior en la era post-HT, el 36% frente al 70-100% en la era pre-hipotermia, mientras que el valor predictivo negativo (VPN) sigue siendo alto 93%.

1.1.6.5. Estudios de neuroimagen

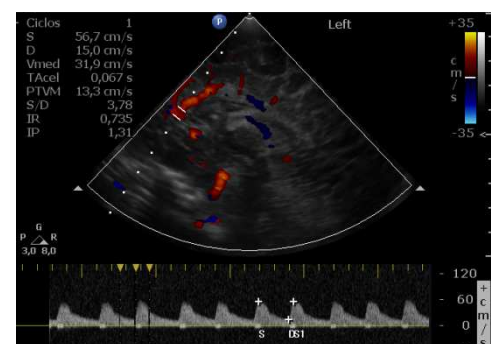
Las pruebas de neuroimagen son una herramienta fundamental a la hora de establecer el pronóstico en el paciente con EHI. El hallazgo de lesiones sugestivas de origen H-I en la **ultrasonografía cerebral** (USC) en las primeras horas de vida podría reflejar un origen antenatal de la lesión (**Figura 6**). La visualización de un incremento de la ecogenicidad en la región gangliotalámica a partir de los 2 días del evento H-I, sugiere un origen perinatal y, especialmente si es persistente, se asocia a un neurodesarrollo adverso.

Fig. 6 | Realización de USC



Por otro lado, la utilización del doppler vascular que permite medir velocidades del flujo sistólico y diastólico mediante la insonorización de una de las arterias principales del cerebro, aporta también una información útil con valor pronóstico. En la era pre-HT, el índice de resistencia (IR) (velocidad flujo sistólico-flujo diastólico / velocidad flujo sistólico) por debajo de 0,55 a partir de las 24 horas era una importante herramienta con valor pronóstico adverso con una S del 100% y una E del 81% (50).

Fig. 7 | Insonorización de la

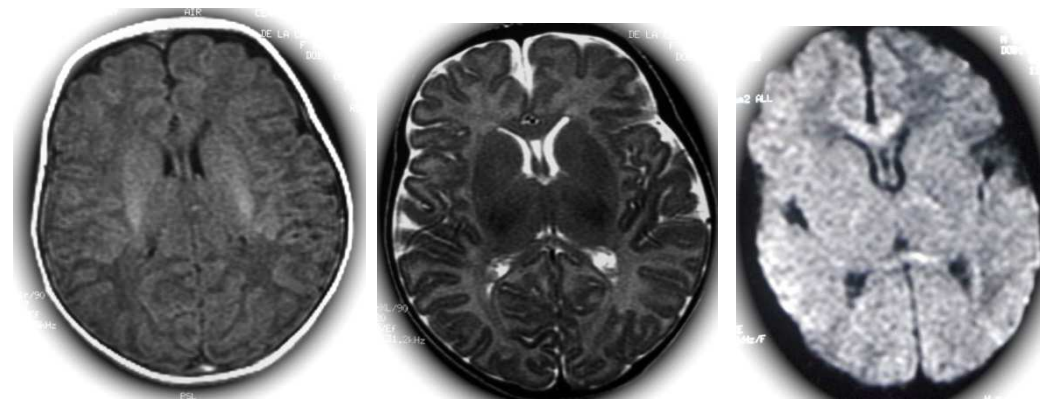


Sin embargo el IR (**Figura 7**), es otra de las herramientas que ha cambiado su valor pronóstico tras el tratamiento con HT, cayendo el valor predictivo de neurodesarrollo adverso asociado al $IR \leq 0,55$ del 84% al 60% como señalan los escasos estudios publicados (76). El IR bajo refleja hipovolemia o vasodilatación, y dado que la hipoxia induce vasodilatación, reduce el IR, pero la HT produce vasoconstricción y con ello eleva el IR. Aunque en estos momentos la evidencia es muy escasa, parece que un valor de $IR \leq 0,55$ no es buen predictor de evolución adversa durante el periodo de enfriamiento, aunque sí lo es si persiste tras el recalentamiento, sin embargo la sensibilidad es baja (77).

La **RM** (**Figura 8**) es una de las herramientas fundamentales utilizadas en el RN con EHI para predecir normalidad o discapacidad a largo plazo tanto motora como cognitiva.

Especialmente, la graduación de la severidad de la lesión en los ganglios basales, así como la presencia o ausencia de mielinización del brazo posterior del tercio posterior de la cápsula interna, son hallazgos claves a la hora de definir el neurodesarrollo ulterior (78). Las secuencias clásicas potenciadas en T1 y T2 en una RM realizada entre los 7 -15 días de vida, así como las técnicas de difusión y espectroscopia en la primera semana de vida, forman parte del estudio habitual de los RN con EHI. El valor pronóstico de la RM no se ve alterado tras el tratamiento con hipotermia (79).

Fig. 8 | Imágenes de RM potenciadas en T1, en T2 y secuencia de difusión de uno de los pacientes del estudio (sin lesiones).



1.1.6.6. Neurobioquímica

Existen ciertas proteínas denominadas biomarcadores que se liberan de las células neurales cuando hay un daño H-I y su paso a otros compartimentos permite medirlas en fluidos como: líquido cefalorraquídeo (LCR), orina o sangre. Concentraciones elevadas de alguna de estas moléculas se asocian a un neurodesarrollo adverso. La **enolasa neuronal específica (ENE)** es una proteína que difunde con gran facilidad al espacio extracelular y al LCR cuando hay un daño en la membrana neuronal (80). Después de un insulto H-I se eleva rápidamente en LCR y, de manera más importante, en aquellos pacientes con un daño más severo (81, 82). Sin embargo, no siempre es posible realizar una punción lumbar a estos niños y la prueba no está disponible para un resultado rápido en muchos centros. Aunque la ENE es la proteína para la

que hay más evidencia, existen otros marcadores de daño cerebral en LCR como la proteína básica de mielina o la interleuquina (IL)6.

También existen en suero u orina otros marcadores bioquímicos de hipoxia cerebral como son la proteína S100B, la activina A, la IL 6, la IL1B, la adrenomedulina o la enolasa no específica, que se relacionan con la severidad del daño. Sin embargo los datos en cuanto a su valor pronóstico son contradictorios en la literatura y se necesitan más estudios para aclarar su papel como predictores precoces de daño neurológico a largo plazo (81, 83).

1.1.6.7. Limitaciones de las herramientas en las primeras 24-48 horas de vida

Una de las limitaciones de las herramientas anteriores es que la gran mayoría no nos proporciona una información pronóstica fiable en las primeras 24-48 horas de vida. Esta limitación puede ser importante en algunos casos, en los que los mejores intereses del RN y su familia planteen una readecuación de los cuidados del RN hacia el cuidado paliativo basada en la alta probabilidad de un desarrollo neurológico muy incapacitante.

En la **Tabla 9** se muestra de una forma gráfica y aproximada la capacidad de cada herramienta en diferentes momentos de la edad de vida para predecir discapacidad grave ulterior.

Tabla 9 | Valor pronóstico de las principales herramientas en el RN con EHI

	Primeras 6h	6 horas - 3 días	Después de los 3 días
Examen clínico	+++	++	+++
aEEG	++	+++	+
EEG convencional	+	++	++
Potenciales evocados	-	-	++
RM	-	++	+++
Neurobioquímica	-	+++	+

Por otro lado, como ya se ha señalado, aunque el valor predictivo de algunas herramientas como la RM no parecen verse alteradas con la HT (79), esta sí parece influir en otras como el aEEG (64, 65) o la ecografía doppler (77). (ver **Tabla 10**).

Tabla 10 | Valor pronóstico de las pruebas complementarias en la EHI

Prueba	VP en NT	VP en HT	Cambia en HT el VP
Exploración clínica	SÍ	SÍ	SÍ
Apgar 0 a los 10 min	SÍ	SÍ	SÍ
aEEG	SÍ	SÍ	SÍ
PESS	SÍ	SÍ	SÍ
Ecografía cerebral	SÍ	SÍ	NO
IR doppler	SÍ	SÍ	SÍ
RM	SÍ	SÍ	NO

HT: hipotermia. NT:normotermia. VP: valor predictivo.

1.2. La oximetría cerebral con espectroscopia cercana al infrarrojo

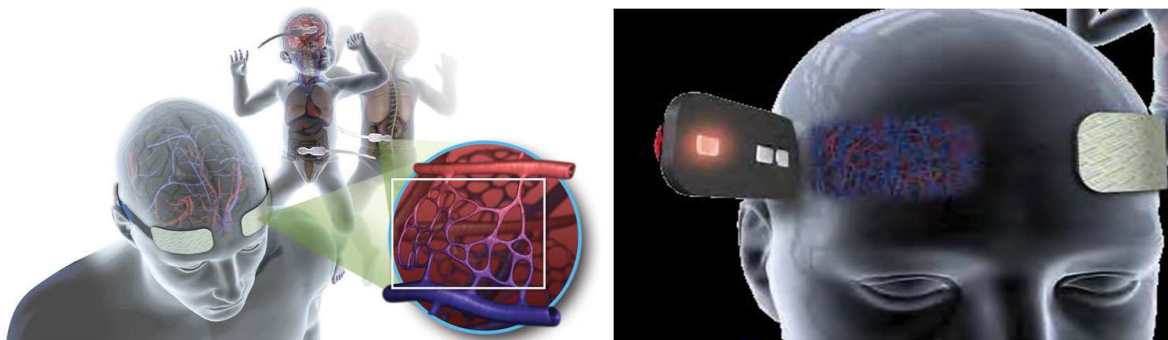
1.2.1. Generalidades

La oximetría cerebral mediante espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS) nos permite valorar de modo no invasivo el **grado de saturación de la hemoglobina (Hb) en una determinada área cerebral, constituyendo un reflejo del balance entre el aporte y la demanda de oxígeno a los tejidos.**

Este método utiliza las propiedades particulares de absorción de la luz de los tejidos vivos en el rango cerca del infrarrojo ($\lambda = 690-880\text{nm}$), para detectar cambios en la concentración de cromóforos, particularmente de Hb total, oxigenada (O_2Hb) y desoxigenada (HHb). La saturación regional de oxígeno cerebral (rScO_2) representa la saturación de oxígeno en la sangre circulando a través de vasos de intercambio venosos y arteriales (vasos < 100 micrones de diámetro) y, por tanto, refleja el balance entre el oxígeno aportado y la demanda

tisular del mismo. Por ello, esta medida ilustra la capacidad de reserva de oxígeno cerebral tras la extracción del mismo. En resumen, la tecnología NIRS aporta una indicación de la oxigenación cerebral y del FSC y permite detectar cualquier cambio agudo en la hemodinámica cerebral de forma continua y no pulsátil, mediante una monitorización no invasiva e inocua (Figura 9).

Fig. 9 | Medición de la oximetría cerebral



1.2.2. Fundamentos

La utilidad del método NIRS en humanos se describió por primera vez por Jobsis (84) en 1977 y, desde entonces, las referencias al mismo son cada vez más extensas en la literatura. Inicialmente fue utilizado en medicina de adultos, su uso se extendió posteriormente a pacientes pediátricos en cirugía cardíaca, y en el año 1985 (85) se comenzó a utilizar en neonatología. Su difusión se ha ido extendiendo a lo largo de los años, dada su escasa invasividad y facilidad de uso. Esta herramienta permite una monitorización continua de la oxigenación y de la hemodinámica cerebral con ventajas sobre otras técnicas utilizadas para valorar la oxigenación cerebral como son la espectroscopia por RM, la tomografía computerizada de fotón único y la tomografía por emisión de positrones (55).

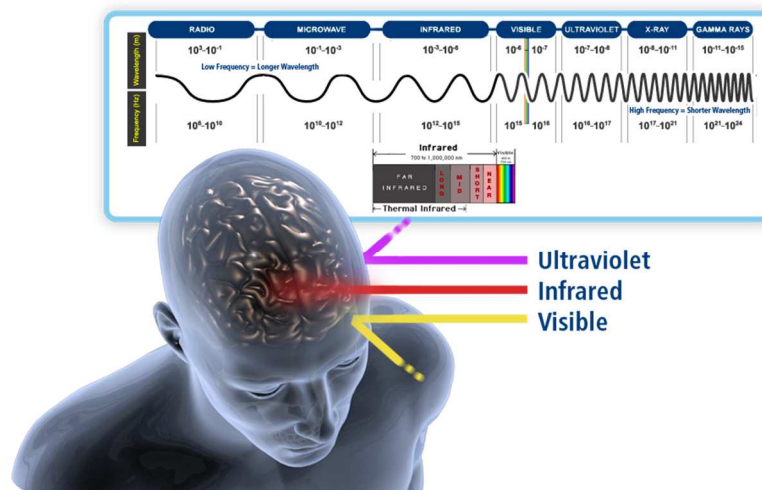
La espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS) se basa en tres fenómenos (85):

1. Los tejidos biológicos muestran una relativa alta transparencia a la luz cercana al espectro infrarrojo (700-1000nm), la cual puede penetrar en los tejidos hasta una

profundidad de 8-10 cm. La luz visible (450-700nm) no penetra más de 1 cm (**Figura 10**).

2. Los compuestos pigmentados conocidos como cromóforos absorben la luz en su paso a través de los tejidos biológicos.
3. La absorción de la luz por parte de los cromóforos presentes en los tejidos difiere dependiendo de su estado de oxigenación.

Fig. 10 Penetrancia de la luz cercana al infrarrojo en la que se basa la oximetría cerebral



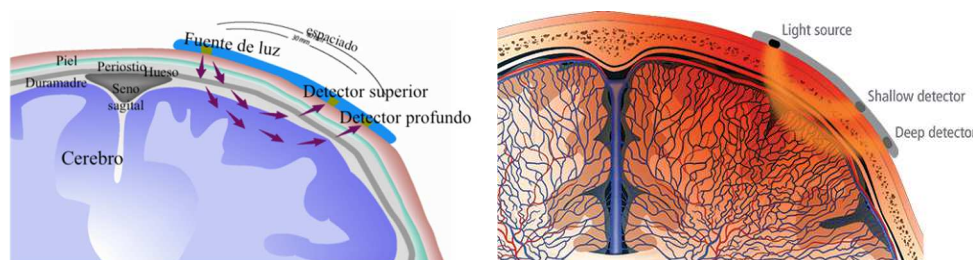
La propagación de la luz a través de los tejidos biológicos depende de tres características: **reflexión, absorción y dispersión** (84, 86).

1. La reflexión: está principalmente determinada por el ángulo entre el haz de luz y la superficie tisular. La cabeza del neonato es ideal para utilizar las tecnologías NIRS puesto que los tejidos suprayacentes son relativamente finos (piel, músculos, cráneo), lo que asegura que la señal es dominada por el tejido cerebral, incluyendo ambas, sustancia blanca y gris (85). La monitorización NIRS se puede realizar tanto en el paciente neonatal prematuro, con un diámetro biparietal menor de 8 cm colocando los optodos emisor y receptor a cada lado de la cabeza y obteniendo así una valoración global de la perfusión y oxigenación cerebral (modo transmisión); como en pacientes con diámetros biparietales mayores, colocando los optodos emisor y receptor

en el mismo lado de la cabeza proporcionando en este caso una información regional ya que solo evaluaremos la porción de tejido cerebral situada entre los optodos (modo reflexión) (85, 86).

Hay que tener en cuenta además, que el haz de luz describe una trayectoria en arco (**Figura 11**) con una profundidad que es aproximadamente la mitad de la distancia entre los optodos, ya que cuanto más cercanos estén, menos profundidad alcanzan, por lo que no se recomiendan distancias inferiores a 2,5-3 cm. (86).

Fig. 11 | Propagación de la luz en la monitorización con NIRS



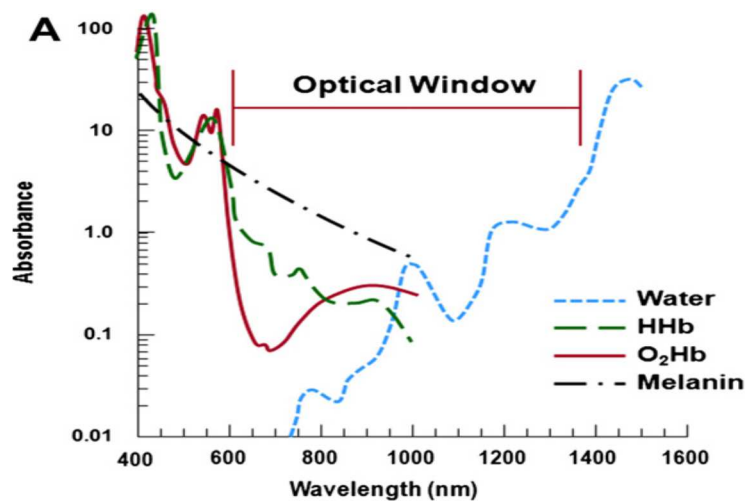
2. La absorción: La transmisión del haz de luz en el tejido es absorbida por los cromóforos, grupo químico de un compuesto orgánico responsable de la absorción selectiva de la luz. Cada cromóforo tiene un espectro de absorción determinado. Por tanto, en un tejido que contenga diferentes compuestos absorbentes, la atenuación total de la luz a una determinada longitud de onda se calcula por la suma de la contribución a esa atenuación de cada cromóforo (86).

Para la medición NIRS se deben tener en cuenta diferentes absorbentes que contribuyen a la atenuación total observada a una determinada longitud de onda como son el agua, la melanina, o la bilirrubina cuyas concentraciones permanecen más estables en el tiempo; la Hb y la citocromo oxidasa aa3, cuyas concentraciones varían con la oxigenación tisular y el metabolismo. Por tanto, los cambios en la absorción de la luz se pueden relacionar con los cambios en las concentraciones de estos componentes (55, 85, 86).

La Hb tiene un espectro de absorción que varía en función de si se encuentra en forma de O₂Hb o HHb. La citocromo oxidasa aa3, enzima final de la fosforilación oxidativa, también difiere en la absorción de la luz en función de que se encuentre oxidada o no y aporta información sobre el estado redox de la enzima (55, 85, 86).

Así pues cada uno de los cromóforos tiene un espectro de absorción diferente que permite a la espectroscopia separarlos utilizando diferentes longitudes de onda (**Figura 12**). Por ejemplo la absorción de la O_2Hb es máxima a 850nm mientras que la de la HHb es máxima a 775nm. Esto permite a los dispositivos que utilizan NIRS calcular la concentración de los diferentes cromóforos en el tejido según la atenuación de la luz a una determinada longitud de onda.

Fig. 12 | Espectro de absorción de los distintos cromóforos. Pellicer A et al (86)



3. Dispersión: es la desviación del haz de luz. Dependiendo del tamaño, del índice de refracción de una partícula y de la longitud de onda de la luz, la dirección de los fotones varía conduciendo a un aumento en la distancia recorrida por los mismos y por tanto a una mayor absorción de la luz por parte del tejido. La dispersión decrece cuando aumenta la longitud de onda, favoreciendo por tanto la transmisión de la luz infrarroja. En los tejidos biológicos, diferentes componentes son responsables de este efecto, por ejemplo las mitocondrias o las membranas celulares (87).

Aproximadamente el 80% del total de la atenuación de la luz cercana al infrarrojo por parte del tejido depende de la dispersión y el 20% restante de la absorción.

Resumiendo: la atenuación de la luz a su paso por un tejido depende de la:

1. Reflexión: ángulo entre el haz de luz y la superficie tisular.
2. Absorción: luz absorbida por los cromóforos del tejido.
3. Dispersión: desviación de la luz por partículas del tejido, aumentando el recorrido realizado por la misma y por tanto su atenuación.

1.2.3. Equipos con tecnología NIRS

Existen diferentes equipos que utilizan la tecnología NIRS que proporcionan información sobre la perfusión cerebral y el consumo cerebral de oxígeno. Algunos son más sencillos aplicables a la práctica clínica habitual y otros más complejos y costosos utilizados en investigación ([Tabla 11](#)).

Los equipos se basan en la ley de Beer-Lambert modificada (85, 86, 88). La ley de Beer-Lambert original describe la absorción de la luz en un medio en el que no se produce dispersión, donde la atenuación es proporcional a la concentración del compuesto y a la distancia recorrida por la luz: $A = \alpha cd$ (*A*: atenuación. α : coeficiente de extinción o capacidad de absorción de un determinado cromóforo. *c*: concentración del compuesto. *d*: distancia recorrida por la luz).

Sin embargo, la aplicación de esta ley tiene sus limitaciones debido a: 1) la dispersión de la luz producida por las partículas del tejido, y 2) la luz ambiental. Cuando la luz pasa a través del tejido se dispersa aumentando la distancia recorrida por los fotones y por tanto la absorción de la luz. Las membranas celulares son la principal fuente de dispersión de la luz. Por lo tanto, se debe modificar la ley de Beer-Lambert incluyendo las pérdidas debidas a otros factores de dispersión (*G*) y un factor corrector (*DPF*) del incremento de la distancia recorrida debido a la dispersión.

La ley modificada incorpora estos dos factores: $A = \alpha cdDPF + G$; donde *G* (pérdidas debidas a la dispersión) es desconocida. Si se asume que *G* es constante durante el periodo de medición, es posible determinar un cambio en la concentración del cromóforo a partir de un cambio medido en la atenuación.

Tabla 11 | Tipos de dispositivos disponibles (86, 89)

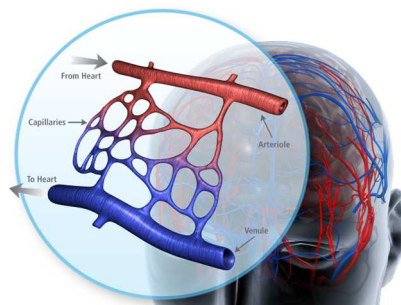
Generación	Tipo de equipo	Fundamentos/ Características	Ventajas	Desventajas
Espectroscopia con resolución espacial (Generación 1)	Espectroscopia onda continua (OC).	Usan varias longitudes de onda para medir diferentes cromóforos (O ₂ Hb, HHb).	Fácil uso en la práctica clínica. Más baratos.	Consideran la dispersión constante. Medidas aproximadas. Importante variabilidad (monitor de tendencia).
Espectroscopia con resolución temporal (Generación 2)	Espectroscopia resuelta en tiempo (TD).	Requieren un láser pulsado ultracorto y un sistema que permite detectar la intensidad del fotón.	Calculan la dispersión, la absorción y la distancia recorrida por la luz in vivo. Mejora la ratio señal/ruido y la especificidad de las medidas.	Gran tamaño. Alto coste. Más caro. Uso en laboratorio.
	Espectroscopia de frecuencias.	Fuente de láser continua a diferentes frecuencias. La fase de desplazamiento entre la entrada y salida de la luz del tejido se graba, midiendo el tiempo que tarda.	Calculan la dispersión, la absorción y la distancia recorrida por la luz in vivo. Medidas más específicas. Más sencillos que TD.	El ruido y la fuga asociada a la señal de alta frecuencia. Menos información que TD. Más complejo, caro y menos móvil que OC.
NIRS de imágenes o imágenes ópticas difusas (Generación 3)	Topografía óptica difusa.	Imágenes 2D.	Proporcionan información visual. Mapeo de la función y oxigenación cerebral.	No información profunda. El muestreo espacial es escaso, imagen desigual.
	Topografía óptica difusa.	Imágenes en 3D.	Proporcionan información visual. Mapeo de la función y oxigenación cerebral. Información profunda.	Requiere del uso de muchos sensores.

HHb: desoxihemoglobina. O₂Hb: oxihemoglobina. 2D: dos dimensiones. 3D: tres dimensiones.

En la práctica clínica actual se suelen emplear **monitores de tendencia de onda continua**. Los equipos realizan un muestreo de la absorción de luz cercana al infrarrojo a diferentes longitudes de onda, y a partir de los coeficientes de absorción y de los factores de refracción de los diferentes cromóforos, en cada una de las longitudes de onda emitidas, se obtienen las variaciones de concentración de los cromóforos. Estas concentraciones se muestran en tiempo real en una pantalla en color y pueden almacenarse en un disco para su análisis posterior. La rScO₂ que miden los equipos representa la saturación de oxígeno en la sangre que circula a través de los vasos de intercambio (vasos < 100 micrones de diámetro) en los que el

flujo sanguíneo procede de las venas aproximadamente en un 70-80%, de los capilares en un 5% y de las arterias en un 20-25% (Figura 13). De esta manera, el valor absoluto de la saturación regional de Hb se da en función de la diferencia de Hb oxigenada y desoxigenada y la medición representa sobre todo al compartimento venoso y se puede usar por tanto como sustituto de la saturación venosa de oxígeno (86).

Fig. 13 | Procedencia del flujo sanguíneo del que se obtiene la medición de la rScO₂



Según el principio de Fick (47) la cantidad de oxígeno consumida por el cerebro equivale a la diferencia entre la cantidad que llega al mismo por el lado arterial y la cantidad drenada por el lado venoso. De aquí que mediante la NIRS se pueda calcular la extracción tisular cerebral fraccional de oxígeno (cFTOE) mediante la monitorización simultánea de la rScO₂ y la saturación de oxígeno arterial (SatO₂): $cFTOE = \frac{SatO_2 - rScO_2}{SatO_2}$. La cFTOE permite una estimación de la cantidad de oxígeno extraída por el tejido cerebral y por tanto describe el balance entre el aporte de oxígeno al cerebro y el consumo cerebral del mismo (90).

En el mercado existen diferentes dispositivos que se diferencian en el tipo de luz utilizada, las longitudes de onda empleadas, la distancia entre los optodos y el tipo de receptor. Algunas de las limitaciones que presentan estos aparatos se señalan en el apartado 1.2.6

En la mayoría de publicaciones neonatales se emplean dos tipos de monitores de onda continua, que utilizan espectroscopia **con resolución espacial** (66, 86):

1. **Monitor NIRO (Hamamatsu Photonics. Japón) (Figura 14)**. Mide los incrementos en la atenuación de la luz en relación al espacio entre emisor y detector, obteniendo el índice de oxigenación tisular

($TOI, TOI = O_2Hb / (O_2Hb + HHb) \times 100$) con tres sensores a diferentes distancias de la fuente de luz emitida a 4 longitudes de onda. Si la distancia entre la fuente de luz y el sensor es suficiente ($>3\text{cm}$) la isotropía de la distribución de dispersión se convierte en homogénea, por tanto la pérdida de luz debida a la dispersión es la misma en los 3 sensores (85).

Fig. 14 | Monitor NIRO



2. **Monitor INVOS (Covidien, Dublin, Irlanda, anteriormente Somanetics, Troy, MI, USA):** In Vivo Optical Spectroscopy System (sistema de espectroscopia óptica en vivo) aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) (Figura 15). Ver descripción en apartado 1.2.4.1. Este es el dispositivo utilizado en este proyecto de investigación.

Fig. 15 | Monitor INVOS



En la **Tabla 12** se enumeran otros dispositivos disponibles que utilizan tecnología NIRS.

Tabla 12 | Otros dispositivos de oximetría disponibles en el mercado (88)

Dispositivo	Compañía
Fore-Sight	Casmed, USA
Equanox 7600™	Nonin Medical, Inc, USA
OxiplexTS	ISS, USA
T.Ox	ViOptix, USA
NIMO	NIROX, Italia
O2C	LEA, Alemania
OM-220	Shimadzu, Japón
TRS-20	Hamamatsu, Japón
CerOX™, c-FLOW	Omim Medical, Israel

Un aspecto importante, es la validez y fiabilidad de cada dispositivo y del sensor, así como la comparabilidad entre los mismos. Aunque los sensores al inicio eran para adultos, actualmente se disponen de sensores específicamente diseñados para el paciente neonatal y pediátrico. En la **Tabla 13** se muestran los estudios en adultos que llevaron a que el dispositivo utilizado en este trabajo (INVOS) esté aprobado por la FDA. En la **Tabla 14** se presentan los estudios que comparan el dispositivo INVOS con otros del mercado. En el apartado 1.2.4.2 se señalan los estudios realizados en pacientes neonatales.

Tabla 13 | Estudios de validación del INVOS en adultos

Estudio	Metodología	Resultados	Conclusiones
K. Hongo (91)	Inyección verde de indocianina en carótida interna y externa.	Tejido superficial: área de medición separada del tejido cerebral. El grosor del cráneo u otros aspectos del tejido superficial tuvieron poco efecto en la profundidad de penetración de la luz .	Las distancias de 30 y 40 mm eran las más adecuadas para el sensor superficial y el profundo.
M. Kaminogo (92)	Oclusión con balón de la a. carótida interna y TEF único.	Se produce una pérdida de señal ipsilateral del FSC con disminución de la rScO ₂ .	rScO ₂ es un indicador muy sensible de la oxigenación cerebral.
M. Kim (93)	Comparación SvcO ₂ medida en el bulbo de la yugular con rScO ₂ .	rScO ₂ y SvcO ₂ aumentan significativamente en respuesta a la hipercapnia, con buena correlación en condiciones de hipoxia.	Buena correlación entre la rScO ₂ y la SvcO ₂ .

a: arteria. FSC: flujo sanguíneo cerebral. rScO₂: saturación cerebral regional de oxígeno. SvcO₂: saturación venosa central de oxígeno. TEF: tomografía por emisión de fotón.

Tabla 14 | Estudios publicados comparando diferentes dispositivos en adultos sanos

Estudio	Dispositivos	Metodología	Conclusiones
Grubhofer (94)	INVOS 3100 NIRO 500	Exposición a hiperventilación.	Buena correlación entre ambos. Los cambios de oxigenación de la Hb cerebral eran reflejados de modo más preciso por el INVOS.
Thavasothy M (95)	NIRO 300 INVOS 5100	Grados variables de hipoxia e hiperoxia.	Ambos monitores presentan valores basales similares y similar respuesta a la hiperoxia y a la hipocapnia.
Cho H (96)	INVOS 3100 NIRO 500	Exposición a hipoxia e hipercapnia.	Las respuestas fueron similares, sin embargo las respuestas tendían a ser mayores con el dispositivo NIRO 500 probablemente, según los autores, porque el dispositivo NIRO no corrige la posible interferencia de la piel y el hueso.
Yoshitani K (97)	INVOS 4100 NIRO 300	Exposición a normocapnia, hipo e hipercapnia.	Buena correlación entre ambos dispositivos, sin embargo los cambios en la oxigenación cerebral tras las variaciones de la pCO ₂ no eran detectados de igual manera por ambos.

Las variaciones interindividuales de los valores de la rScO₂ obtenidas con el INVOS pueden ser importantes y por ello **se recomienda utilizarlo como un monitor de tendencias** (90). El dispositivo también nos permite establecer la línea de base de la saturación regional de

oxígeno (rSO_2), que es el valor medido de rSO_2 con el paciente en reposo o anestesiado con estabilidad hemodinámica, con cifras normales de Hb, y con una oxigenación adecuada en normocapnia y normotermia, lo que nos da idea del estado basal del paciente (98, 99).

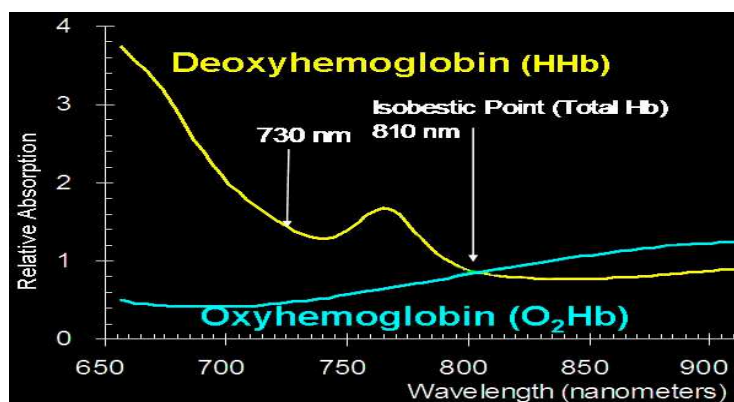
1.2.4. El equipo INVOS en el paciente neonatal

En la investigación realizada en este estudio se ha utilizado el dispositivo INVOS™ 5100C @cerebral / somatic oximeter system (In Vivo Optical Spectroscopy System) (Covidien, Dublin, Irlanda, anteriormente Somanetics, Troy, MI, USA). Este es un monitor NIRS de onda continua que utiliza espectrometría con resolución espacial. Fue inicialmente utilizado en adultos y posteriormente en pacientes pediátricos, principalmente en la cirugía cardíaca y su uso se ha extendido ampliamente en el campo de la neonatología. Este dispositivo ofrece la medida de la rSO_2 a nivel cerebral o somático según dónde situemos el/ los sensores de monitorización. Este dispositivo y su sensor neonatal (OxyAlert™ neonatal sensor) están aprobados por la FDA y su rango de valores se establece entre 15 y 95% (100).

1.2.4.1. Descripción del dispositivo INVOS

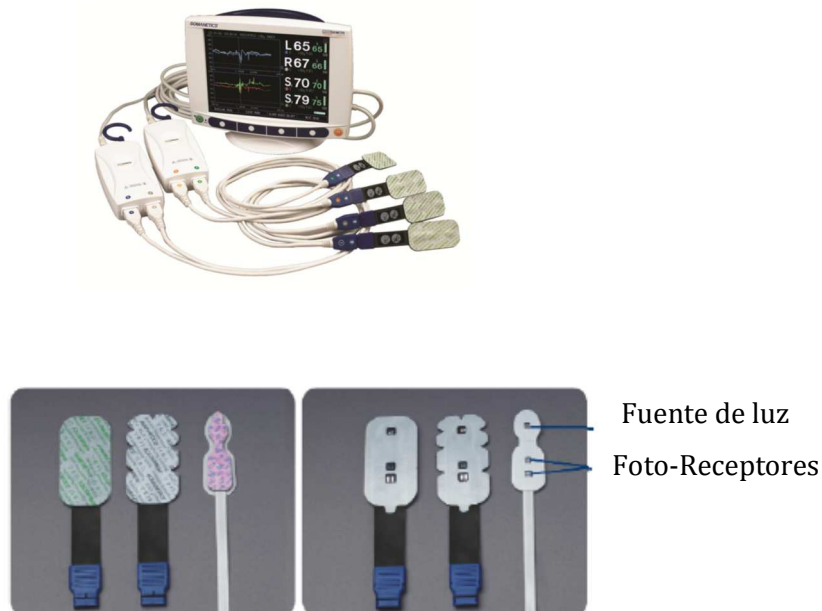
Este dispositivo utiliza una fuente de luz led a dos longitudes de onda: 730 nm para detectar la HHb y 810 nm (punto isobéctico) para detectar Hb total (Figura 16).

Fig. 16 Longitudes de onda del monitor INVOS

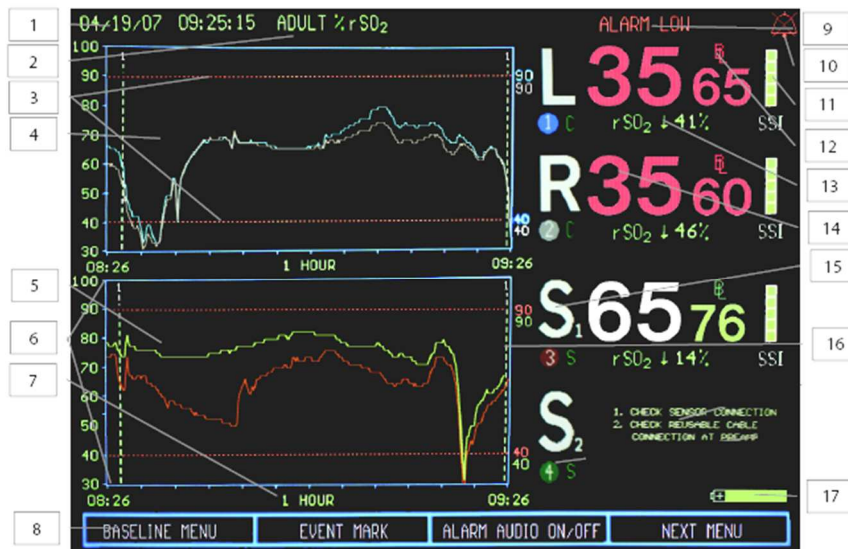


Cada sensor consta de dos receptores y de un emisor de luz (ver **Figura 17**). Los fotodetectores, habitualmente dos, están situados a dos distancias diferentes del punto emisor (3 y 4 cm). La luz penetra en el tejido entre 2,5-3,0 cm. Mientras el más cercano recibe la señal de luz del haz superficial, que corresponde a la piel, tejido celular subcutáneo y cráneo, el más alejado recibe la señal de estos tejidos además de la señal procedente del tejido cerebral subyacente. La sustracción de las dos señales permite obtener la señal correspondiente a la corteza cerebral situada bajo los sensores, obteniendo el rScO₂ a una profundidad de 1-2cm. Se pueden utilizar hasta 4 sensores. % rSO₂ = (1-HHb/ Hb total) x100.

Fig. 17 | Dispositivo INVOS con sensores.



El valor de la rSO₂ aparece reflejado de manera numérica en un rango entre 15-95% en una pantalla de color (**Figura 18**) en la que podemos observar también su tendencia a lo largo del tiempo.

Fig. 18 | Pantalla de datos y tendencias del monitor INVOS 5100C

- 1: fecha y hora
- 2: indicación adulto/pediátrico/neonatal.
- 3: límite alto y bajo alarmas
- 4: datos tendencia canales 1 y 2.
- 5: datos tendencia canales 3 y 4.
- 6: escala tendencia rSO₂
- 7: escala de tiempo en horas.
- 8: menú opciones.
- 9: mensaje de estado de alarma.
- 10: símbolo de alarma.
- 11: indicador fuerza de señal.
- 12: rSO₂ línea de base y símbolo.
- 13: cambio relativo (%) rSO₂ respecto la línea de base.
- 14: rSO₂ valor tiempo real.
- 15: etiqueta del canal.
- 16: línea marca evento y código numérico.
- 17: estado batería

1.2.4.2. Validación del dispositivo INVOS en neonatología

Para la validación del INVOS en el paciente neonatal y pediátrico se han realizado diversos estudios la mayoría de los cuales analizan la correlación entre la rScO₂ medida con el dispositivo INVOS y la saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂) o la saturación venosa mixta (SvO₂) (**Tabla 15**). Ambas reflejan el contenido de oxígeno en sangre venosa, medida que traduce la relación entre el consumo de oxígeno y el aporte del mismo a los tejidos. Dicha medición se realiza en vena cava superior o inferior (SvcO₂) o en arteria pulmonar (SvO₂). En la **Tabla 16** se señalan otras variables con las que también se ha correlacionado la rScO₂.

Tabla 15 | Estudios de validación INVOS en paciente neonatal

Estudio	Pacientes	Análisis	Resultado / Conclusión
Abdul-Khaliq H (101)	30 neonatales y pediátricos con cardiopatía sometidos a cateterismo.	Relación entre SvcO ₂ medida en el bulbo de la yugular y la rScO ₂ .	Buena correlación entre ambas (r=0.93, p<0,001).
Tortoriello TA (102)	20 pacientes pediátricos sometidos a QxC.	Relación entre rScO ₂ con la SvO ₂ o SvcO ₂ en VCS.	Buena correlación, (r= 0,67 p<0.001, r ² =0,45 p<0,001).
Nagdyman N (103)	31 pacientes pediátricos y neonatales con CC.	Relación rScO ₂ con SvcO ₂ medida en el bulbo de la yugular y en la VCS.	Buena correlación con ambas, yugular (r = 0,83; p< 0,001) y VCS (r = 0,93; p< 0,001), pero límites de acuerdo amplios.
McQuillen PS (104)	70 pacientes pediátricos y neonatales sometidos a QxC.	Relación rScO ₂ y SvcO ₂ medida en aurícula derecha o cavas en las 24 horas postoperatorias.	Buena correlación pero límites de acuerdo amplios Asociación entre cambios en pCO ₂ y TA con la rScO ₂ . rScO ₂ no sustituye a la SvcO ₂ , pero los cambios suceden en paralelo.
Hoffman GM (105)	Neonatos en el postoperatorio cardiaco.	Relación rScO ₂ y rSO ₂ somática (renal) con SvcO ₂ en VCS.	La correlación aumenta usando dos puntos de medida. La variación interpaciente era alta.

CC: cardiopatía congénita. QxC: cirugía cardiaca. pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono. TA: tensión arterial. VCS: vena cava superior.

Tabla 16 | Correlación del la rScO₂ con otras variables

Estudio	Pacientes	Variable	Resultado/Conclusión
Petrova A (106)	Prematuros (RNPT).	rScO ₂ con SatO ₂ (pulsioximetría).	Buena correlación.
Kaufman J (107)	20 neonatos-pediátricos, primeras 48h postcirugía cardiaca.	rSO ₂ abdominal y renal derecho con el pH gástrico (tonometría), lactato y SvO ₂ .	Buena correlación de la rSO ₂ abdominal con el pH gástrico y la SvO ₂ . Correlación negativa con el lactato. Menor correlación con la rSO ₂ renal.
Li J (108)	Neonatos tras cirugía de Norwood.	rScO ₂ y rSsO ₂ esplácnico con el consumo de O ₂ , gases de VCS y venas pulmonares, calculando el Qp/Qs, DO ₂ y ERO ₂ .	Correlación significativa de rScO ₂ con SatO ₂ y PaO ₂ , stO ₂ en VCS, la TA, Qp, Qs, ERO ₂ y DO ₂ , no así con VO ₂ . Idem para rSsO ₂ . Importante variación inter e intraindividual: este monitor debe usarse como tendencias.

DO₂: apote de oxígeno al tejido. ERO₂: ratio de extracción de oxígeno. PaO₂: presión de oxígeno en sangre arterial. Qp: flujo pulmonar. Qs: flujo sistémico. rSsO₂: saturación regional de oxígeno somática. SatO₂: saturación de oxígeno arterial. StO₂: saturación de oxígeno. TA: tensión arterial. VCS: vena cava superior. VO₂: consumo de oxígeno.

1.2.4.3. Valores normales y comparación con otros dispositivos

La variedad de dispositivos y sensores disponibles, y las variaciones intra e interpaciente hacen difícil establecer valores de normalidad. En la **Tabla 17** se resumen los estudios que han analizado los valores normales en población neonatal con el dispositivo INVOS.

Tabla 17 | Valores rSO₂ en el neonato a término

Estudio	Metodología	Resultados																																																							
Bernal N (109)	INVOS 5100 B, sensor pediátrico. rScO ₂ y rSrO ₂ en 26 RN sanos en primeros ddv.	rScO ₂ de 76,8 ± 8,5 % con una variación entre pacientes de ± 6,3% e intrapaciente ± 6,1%. rSrO ₂ de 86,8 ± 8,1% con una variación entre pacientes ± 5,8% e intrapaciente ± 5,9%. Valores más altos en primeras horas de vida que descienden progresivamente.																																																							
Pichler G (110)	INVOS sensor neonatal 381 RN sanos durante la transición postnacimiento.	rScO ₂ : 2 min: 41% (23-64); 5 min: 68% (45-85); 10 min: 79%(65-90); 15 min: 77 %(63-89).																																																							
Tina LG (111)	INVOS 5100. 32 RN de 38-41s en primeras 6 hdv.	rScO ₂ : 72% (64-79) cFTOE: 0,14 (0,07-0,15)																																																							
Bailey SM (112)	INVOS 5100C. rScO ₂ , rSrO ₂ y rSsO ₂ en 38 RNT, sanos de 8 a 48 horas.	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 ddv</th> <th>2 ddv</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>rScO₂ mediana (P25;P75)</td> <td>78 (72-84)</td> <td>78 (73-82)</td> </tr> <tr> <td>rSrO₂ mediana (P25;P75)</td> <td>94 (91-95)</td> <td>91 (85-94)</td> </tr> <tr> <td>rSsO₂ mediana (P25;P75)</td> <td>69 (61-78)</td> <td>78 (67-85)</td> </tr> </tbody> </table>		1 ddv	2 ddv	rScO ₂ mediana (P25;P75)	78 (72-84)	78 (73-82)	rSrO ₂ mediana (P25;P75)	94 (91-95)	91 (85-94)	rSsO ₂ mediana (P25;P75)	69 (61-78)	78 (67-85)																																											
	1 ddv	2 ddv																																																							
rScO ₂ mediana (P25;P75)	78 (72-84)	78 (73-82)																																																							
rSrO ₂ mediana (P25;P75)	94 (91-95)	91 (85-94)																																																							
rSsO ₂ mediana (P25;P75)	69 (61-78)	78 (67-85)																																																							
Tina LG (113)	Neonatos a término y pretérmino sanos, 6 primeras hdv.	<p>Mayor rScO₂ cuanto menor EG. Valores más altos para nacidos por cesárea. Buena correlación entre rScO₂ y FC, FR, SatO₂.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">EG</th> <th colspan="3">rScO₂</th> <th colspan="3">cFTOE</th> </tr> <tr> <th>mediana</th> <th>P25</th> <th>P75</th> <th>mediana</th> <th>P25</th> <th>P75</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30-31</td> <td>86</td> <td>82</td> <td>89</td> <td>0,17</td> <td>0,09</td> <td>0,12</td> </tr> <tr> <td>32-33</td> <td>93</td> <td>89</td> <td>94</td> <td>0,10</td> <td>0,05</td> <td>0,19</td> </tr> <tr> <td>34-35</td> <td>78</td> <td>75</td> <td>82</td> <td>0,23</td> <td>0,10</td> <td>0,33</td> </tr> <tr> <td>36-37</td> <td>77</td> <td>68</td> <td>87</td> <td>0,25</td> <td>0,21</td> <td>0,33</td> </tr> <tr> <td>38-39</td> <td>72</td> <td>62</td> <td>81</td> <td>0,31</td> <td>0,22</td> <td>0,38</td> </tr> <tr> <td>40-41</td> <td>76</td> <td>69</td> <td>90</td> <td>0,29</td> <td>0,19</td> <td>0,35</td> </tr> </tbody> </table>	EG	rScO ₂			cFTOE			mediana	P25	P75	mediana	P25	P75	30-31	86	82	89	0,17	0,09	0,12	32-33	93	89	94	0,10	0,05	0,19	34-35	78	75	82	0,23	0,10	0,33	36-37	77	68	87	0,25	0,21	0,33	38-39	72	62	81	0,31	0,22	0,38	40-41	76	69	90	0,29	0,19	0,35
EG	rScO ₂			cFTOE																																																					
	mediana	P25	P75	mediana	P25	P75																																																			
30-31	86	82	89	0,17	0,09	0,12																																																			
32-33	93	89	94	0,10	0,05	0,19																																																			
34-35	78	75	82	0,23	0,10	0,33																																																			
36-37	77	68	87	0,25	0,21	0,33																																																			
38-39	72	62	81	0,31	0,22	0,38																																																			
40-41	76	69	90	0,29	0,19	0,35																																																			

cFTOE: extracción tisular fraccional cerebral de oxígeno. ddv: días de vida. EG: edad gestacional en semanas. FC: frecuencia cardíaca. FR: frecuencia respiratoria. hdv: horas de vida. RN: recién nacido. rSrO₂: saturación regional de oxígeno renal; rSsO₂: saturación regional de oxígeno somática a nivel esplácnico. s: semanas. SatO₂: saturación arterial de oxígeno.

En la **Tabla 18**, se muestran los estudios que han comparado el INVOS con otros dispositivos en neonatos.

Tabla 18 | Estudios que comparan diferentes dispositivos en neonatos

Estudio	Dispositivos	Población	Resultado	Conclusiones
TW. Hessel (100)	INVOS 5100C y FORESIGHT. Sensores neonatales.	Neonatos sanos tras cesárea electiva. rScO ₂ .	Niveles bajos de oxigenación, discrepancia hasta del 20%. Reproductibilidad del 5% (INVOS) y 3% (Fore-sight).	En rangos bajos hay variabilidad entre ambos: es difícil comparar estudios con diferentes dispositivos.
Pocivalnik M (114)	INVOS 5100 y NIRO 300. Sensor neonatal.	Neonatos sanos a nivel rScO ₂ y rSsO ₂	Los valores de TOI son inferiores a los de rScO ₂ entre 10-15%. La reproductibilidad cerebral era similar; somática > para NIRO.	Necesidad de ser cuidadoso al comparar valores de diferentes dispositivos.
Dix (115)	INVOS 5100C, 3 sensores. FORE-SIGHT sensor neonatal – pediátrico. INVOS 5100C sensor de adultos. EQUANOX con FORE-SIGHT sensor neonatal.	Neonatos estables. rScO ₂ .	INVOS 5100C: valores hasta 14% mayores con sensor pediátrico y neonatal. Fore-Sight valores más altos que INVOS y Equanox, pero buena correlación.	Buena correlación entre los diferentes dispositivos. Valores más altos con sensores pediátrico y neonatal respecto al de adultos.

rScO₂: saturación regional cerebral de oxígeno. rSsO₂: saturación regional somática de oxígeno. TOI: índice de oxigenación tisular.

De la bibliografía revisada, aunque sin excesiva evidencia, se pueden extraer los siguientes puntos:

- **El rango de la normalidad de rScO₂ medida mediante INVOS para el neonato se sitúa entre 55-85% (90, 115).**
- Estos valores se alcanzan aproximadamente a los 15 minutos de vida y permanecen en dicho rango durante el periodo neonatal.
- Estudios en animales y humanos señalan que valores de rScO₂ por debajo de 40-50% pueden producir daños en el tejido cerebral (105, 115-117).

- En pacientes adultos y pediátricos valores de la $rScO_2$ por debajo de 50% asocian mayor riesgo de deterioro cognitivo, de daño lóbulo frontal, de infarto, de prolongación de la ventilación mecánica y la estancia hospitalaria. Esta asociación también está presente si se produce un descenso del 20% respecto a su línea de base, siendo importante el tiempo que se permanece debajo de ese 20% respecto a la línea de base o área bajo la curva (105, 118-120).
- El consumo cerebral de oxígeno es generalmente alto por su importante demanda metabólica. Por ello los valores de $rScO_2$ suelen ser más bajos que los apreciados a nivel renal (121).
- En la utilización del INVOS es importante tener en cuenta **qué sensor** se utiliza, existe una diferencia de hasta el 10-14% en la medición entre el sensor de adulto y el neonatal; este último es el que da valores más bajos (114, 115). Así mismo, la **localización** también puede ocasionar diferencias, habiéndose referido diferencias de hasta el 7% entre ambos hemisferios (115).

Aún cuando resulta **difícil comparar estudios con diferentes dispositivos**, para establecer los rangos de normalidad es importante conocer bien tanto el equipo como los sensores utilizados, teniendo en cuenta también que la información aportada procede de equipos que son realmente un **monitor de tendencias**.

1.2.4.4. Limitaciones de los dispositivos utilizados en la práctica clínica

Debido a que este proyecto de investigación está realizado con el monitor INVOS nos centraremos en las limitaciones de este monitor, muchas de las cuales son comunes a otros monitores de onda continua.

- Se considera que la dispersión que la luz sufre a su paso por el tejido es constante y por tanto que la distancia recorrida por la luz es la misma en todos los casos. Sin embargo, esto no es realmente así ya que la luz varía su recorrido al chocar con diferentes componentes del tejido como las membranas celulares y las mitocondrias y por tanto la distancia recorrida por los fotones varía pudiendo haber diferencias de hasta un 20% entre un neonato y otro. Mientras que los dispositivos más avanzados

son capaces de calcular dicha dispersión, los monitores de onda continua como el INVOS, la consideran constante.

- No se tiene en cuenta que la proporción entre sangre arterial y venosa del tejido varía y ello puede influir también en los valores de rScO₂.
- Por otro lado la luz ambiental puede interferir en la medida de la oximetría cerebral y variaciones en la misma pueden influir en la medida del INVOS, aunque el sensor está cubierto para disminuir al mínimo dicha interferencia.
- El tipo de sensor utilizado puede hacer que haya variaciones en las mediciones a pesar de utilizar el mismo dispositivo: se han observado diferencias de hasta el 14% entre el sensor de adulto y los sensores pediátrico y neonatal.
- El color de la piel puede influir también en el valor de la oximetría cerebral. En un estudio realizado en adultos (122) los valores de rScO₂ mediante este monitor son más bajos en personas de raza afro-americana que en caucásicos.

Por todo ello, los valores que da el monitor no se consideran valores absolutos sino una tendencia, es importante valorar su evolución en el tiempo además de intentar controlar las interferencias como la luz ambiental. Todo ello hace que la variación entre pacientes y para el mismo paciente sea importante y que el rango de valores de normalidad para el INVOS sea amplio (55-85%).

A pesar de estas limitaciones propias de la tecnología utilizada y difíciles de salvar, la medición de la rScO₂ mediante el monitor INVOS ha demostrado tener una buena correlación con otras variables que reflejan el consumo de oxígeno, como es la saturación venosa de oxígeno medida a distintos niveles (yugular, vena cava superior, aurícula derecha o arteria pulmonar) convirtiéndose en una herramienta muy útil en el campo de la neonatología aunque su uso requiere conocer bien estas limitaciones técnicas para poder interpretar adecuadamente los resultados.

1.2.5. Utilización de la monitorización de la rScO₂ en el escenario clínico neonatal

La no invasividad de la NIRS y su capacidad de monitorizar en directo y en tiempo real la oxigenación regional cerebral, los cambios hemodinámicos cerebrales y el consumo de oxígeno tisular en diversas situaciones clínicas, ha condicionado su incorporación y rápida aceptación en el cuidado del neonato enfermo. Sin embargo, como ya se ha señalado, **debido a su gran variabilidad intra e interpaciente se debe usar como un monitor de tendencias** (115). En este sentido es importante obtener en cada paciente las tendencias basales durante un tiempo suficiente, dado que estas tendencias basales pueden cambiar con la edad gestacional y diferentes circunstancias que se pueden reflejar en cambios en la línea de base >15% (121).

Desde su primer uso en neonatología en el año 1985 cuando Brazy and Lewis reportaron la primera aplicación para la monitorización de la oxigenación cerebral en pacientes prematuros (123), su uso en la neonatología se ha extendido ampliamente a diversos escenarios, tanto en el nacido a término, como en el prematuro (**Tabla 19**). Mientras en el nacido a término se utiliza principalmente para detectar situaciones de hipo/hiperperfusión cerebral o bajo gasto sistémico, en el prematuro se ha utilizado principalmente para ver el impacto de diversas situaciones patológicas sobre la oxigenación y la hemodinámica cerebral.

Tabla 19 | Utilización clínica de la oximetría cerebral en el neonato a término y pretérmino

RN A TÉRMINO	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorización cerebral y somática para ayudar al manejo antes, durante y tras la cirugía cardiaca (46, 107, 123-129). • Valor pronóstico en cirugía cardiaca (117, 130-134). • Detección y monitorización del tratamiento de convulsiones (135, 136). • Detectar patología intestinal (137). • Detectar bajo gasto cardiaco (105, 123). • Monitorización durante procedimientos quirúrgicos como la reparación de la hernia diafragmática congénita (138), la atresia de esófago (139) o el soporte en ECMO(140). • Evaluar daño neurológico y establecer pronóstico precoz en EHI (141-147). • Monitorización de la transición inmediata al nacimiento y guiar la reanimación (88, 148).
RECÉN NACIDO PRETÉRMINO	<ul style="list-style-type: none"> • Detección de DAP, valorar repercusión del mismo y respuesta al tratamiento (121, 149-152). • Detectar hipoxia asociada a pausas de apnea y situaciones de hiperoxigenación cerebral (90, 153). • Cambios en la hemodinámica y oxigenación cerebral por procedimientos como la ventilación mecánica o la administración de surfactante (66, 154, 155). • Estudiar la repercusión del síndrome de dificultad respiratoria (156). • Detectar pacientes con mayor riesgo de sufrir complicaciones neurológicas (111, 157, 158). • Ayuda para identificar el momento de intervención de la hidrocefalia posthemorrágica y monitorización durante la cirugía (159). • Identificar pacientes que se van a beneficiar de transfusión de hematíes y monitorizar su efecto (160-163). • Detectar bajo gasto, isquemia intestinal y enterocolitis necrotizante (137, 164, 165). • Efecto de la nutrición enteral (166, 167). • Efecto de las drogas vasoactivas sobre la hemodinámica cerebral (168). • Efecto sobre la oxigenación cerebral de diferentes patologías placentarias (169). • Efecto sobre la oxigenación cerebral de medicaciones administradas a la madre (170). • Establecer pronóstico neurológico (116, 171).

AE: atresia de esófago. DAP: ductus arterioso persistente. ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea. EHI: encefalopatía hipóxico- isquémica.

1.2.5.1. Neonato prematuro

Aunque la supervivencia del RN pretérmino (RNPT) ha aumentado en las últimas décadas, existe todavía un importante porcentaje de RN con un neurodesarrollo alterado en relación con las lesiones cerebrales que presentaron durante su ingreso en periodo neonatal (172-177). A pesar de que la etiología del daño cerebral es multifactorial y parcialmente desconocida, la hipoxia, hiperoxia y la inestabilidad hemodinámica durante los primeros días de vida postnatal juegan un papel importante (85). Por tanto una herramienta como el NIRS que

permite medir la oxigenación cerebral de modo continuo y no invasivo puede ser de una gran utilidad.

En cuanto a la factibilidad de usar la monitorización INVOS en pacientes prematuros y los valores de normalidad para esta población, existen varios estudios que se resumen en las [Tablas 20 y 21](#).

Tabla 20 | Valores de rSO₂ en prematuros con monitor INVOS

Estudio	Pacientes	Valores
McNeill S (178)	12 prematuros < 36 s del nacimiento a los 21 días.	rScO ₂ :60-80%, primera semana algunos > 80% que descienden. rSrO ₂ : 64-87%, descendiendo en primeros días. rSsO ₂ (abdominal): 32 a 66%. Mayor variabilidad.
Petrova A (106)	<32 s, mayores de 7 días con ventilación mecánica.	rScO ₂ = 66.2 +/- 10,2 (IC95% 61,5-70,9%) rSrO ₂ = 80,1 +/-10,0 (IC95% 75,4-84,8%) cFTOE= 0,29 +/- 0,10 (IC95% 0.24-0,33)
Lemmers P (156)	< 32 s, primeros 3 días de vida.	rScO ₂ = 70 +/- 7,4% cFTOE= 0.27 +/- 0.3
Tina LG (111)	30-33 semanas.	rScO ₂ = 89 (85-92%), van descendiendo con EG cFTOE= 0.28 (0.21-0.35)

cFTOE: extracción tisular fraccional cerebral de oxígeno EG: edad gestacional. rScO₂: saturación regional cerebral de oxígeno. s: semanas.

Lemmers y Van Bel (179) monitorizaron la rScO₂ y cFTOE en ambos hemisferios cerebrales de modo simultáneo durante las primeras 72 horas de vida de 36 prematuros menores de 32 semanas y ambos hemisferios presentaron valores similares. Solo al tercer día se observó una tendencia a valores más altos en el hemisferio derecho. Se observaron diferencias de hasta un 10% en los valores entre los dos hemisferios durante episodios de hipoxemia.

Sin embargo, a pesar de estos estudios, todavía no está claro el rango de normalidad para estos pacientes ni el valor a partir del cual se puede estar sufriendo una situación de hipoxia cerebral (probablemente sean valores <50%). Además en pacientes prematuros, valores altos de rScO₂ podrían estar indicando situaciones de hiperoxigenación cerebral, situación que también se asocia a daño neurológico como veremos posteriormente (150). El rango de normalidad más referido en la literatura se sitúa entre 55-85% (88, 106, 153, 178).

Tabla 21 | Utilidad de la tecnología NIRS en pacientes prematuros

Valorar la oxigenación y hemodinámica cerebral en situaciones críticas: DAP y SDR.	Ductus arterioso persistente
	<ul style="list-style-type: none"> • Valores más bajos de rScO₂ (62+-9%) con DAP significativo (149, 150). • Tras el tratamiento del DAP (médico o quirúrgico) hay un aumento de la rScO₂ y TOI (150, 151), sin embargo otros estudios no se encuentran dichas variaciones (88, 121). • Comparando tratamiento con indometacina o conservador vs cirugía: los pacientes sometidos a cirugía presentan durante mayor tiempo variaciones de la rScO₂ >20% respecto a la línea de base (152). • Se propone la monitorización NIRS como herramienta para la detección de pacientes con DAP significativo (149).
Detectar y tratar situaciones de hipoxia o hiperoxia.	Síndrome de distrés respiratorio (SDR) y ventilación mecánica
	<ul style="list-style-type: none"> • En RNPT con SDR la rScO₂ presentaba más variaciones que se correlacionan con las de la TA lo que sugiere que en los niños con SDR hay más periodos de pérdida de la autorregulación cerebral y ello podría explicar su predisposición a sufrir daño cerebral (156). • En RNPT con ventilación mecánica: un descenso de la pCO₂ transcutánea produce un aumento del cFTOE y descenso del TOI a nivel cerebral (155).
Identificar RNPT con mayor riesgo de desarrollar daño cerebral.	<ul style="list-style-type: none"> • La hipoxia asociada a las pausas de apnea prolongadas produce una disminución de la rScO₂, sin embargo la administración de oxígeno suplementario causa una elevación anormal de la rScO₂ a pesar de valores de SatO₂ normales sugiriendo una oxigenación preferencial al cerebro (90). • En un estudio reciente multicéntrico (153) en 166 RNPT se observa que la monitorización NIRS es posible durante las primeras 72 horas de vida y que combinando dicha monitorización con un protocolo de actuación se reducían las situaciones de hipoxia e hiperoxia en comparación al grupo control.
	<ul style="list-style-type: none"> • RNPT previo a la aparición de hemorragia peri-intraventricular presentan valores más altos de rScO₂ y más bajos de cFTOE (157). Sin embargo otros estudios presentan datos contrarios (158). • En el contexto de la hidrocefalia posthemorrágica, se ha objetivado un incremento de la rScO₂ y un descenso del cFTOE tras la descompresión quirúrgica. En este estudio se sugiere el uso del NIRS como una herramienta de ayuda para determinar cuándo está indicada la cirugía, proponiendo como umbral para dicha actuación valores de rScO₂ < 55% (159). • Tina LG et al (111) analizan la correlación entre la rScO₂ y cFTOE medidos con INVOS y la proteína SB100 en orina en 32 pacientes prematuros y 32 pacientes a término. Buena correlación entre los valores de SB100 y los valores NIRS.

Monitorizar los efectos de diferentes procedimientos.	Transfusión de hematíes (TxH)
	<ul style="list-style-type: none"> • Tras la TxH mejora la rSO₂ cerebral y mesentérica y desciende el cFTOE (161) (162). Se sugiere que cifras de Hb < 9.7g/dl pondrían en riesgo la oxigenación cerebral (162). • El ratio de oxigenación esplácnico/cerebral presenta valores inferiores en aquellos sujetos que van a mejorar tras la TxH, por tanto dicho parámetro permitiría conocer que sujetos se podrían beneficiar de una TxH (160). • La rSO₂ mesentérica sufre un descenso tras la TxH en aquellos pacientes que reciben alimentación frente a los que no, siendo este descenso mayor cuanto menor edad gestacional revelando un posible mayor riesgo de isquemia mesentérica y por tanto de enterocolitis necrotizante (163).
	Administración de surfactante
	Roll C et al (154) no encuentran alteraciones significativas de la rScO ₂ durante la realización de este procedimiento según su protocolo de administración.
	Nutrición enteral
	Diversos estudios (166, 167) encuentran un aumento del TOI o de la rSO ₂ a nivel esplácnico tras la administración de alimentación cuando esta se realiza en bolo en comparación con la forma enteral continua.
	Administración de drogas vasoactivas
Detectar situaciones de bajo gasto e isquemia intestinal: NEC.	Pellicer et al (168) objetivan mediante NIRS un incremento en el volumen sanguíneo cerebral en pacientes prematuros hipotensos tras el inicio de soporte con inotropos.
	Enterocolitis necrotizante (NEC) <ul style="list-style-type: none"> • Su incidencia se estima en 1-3/1000 RNV con una mortalidad de entre 20 y 40% además de importantes secuelas a largo plazo (165). • El ratio cerebro/esplácnico puede detectar situaciones de isquemia intestinal ayudando al diagnóstico y manejo de la NEC (137) (164).
Evaluar el efecto de diferentes situaciones que involucran a madre e hijo.	Lesiones de la placenta
	Roescher et al (169) observan que RNPT con signos en la placenta de infección intrauterina presentan valores más bajos de rScO ₂ y más altos de cFTOE que RNPT con otras alteraciones placentarias o placentas normales en los primeros 4 días de vida.
	Efecto de medicaciones administradas a la madre
Valor pronóstico del neurodesarrollo.	Labetalol o sulfato de magnesio utilizados para el tratamiento de la hipertensión gestacional, pueden producir un descenso del cFTOE en el primer día de vida (170).
	<ul style="list-style-type: none"> • Verhagen EA et al (116) : en RNPT en el 1ddv el tiempo que permanece la rScO₂ <50% se asocia negativamente con el desarrollo motor y valores altos de cFTOE con alteraciones motoras a los 2 y 3 años de vida. Concluyendo que valores de rScO₂ en el 1ddv entre 79 y 83% se asocian con un mejor pronóstico. • Balegar KK et al (171) observan que un valor de cFTOE de 0,4 en el 1ddv tiene una S 82% y E 75% para detectar mal pronóstico precoz (muerte o HIV ≥ grado II en los primeros 7 días de vida).

1.2.5.2. Neonato a término sin patología cardíaca

La monitorización NIRS se utiliza ampliamente en el campo de la cirugía cardíaca, sin embargo cada vez se extiende más su uso a otras patologías neonatales dada su capacidad para detectar cambios en la oxigenación cerebral y tisular de manera continua y no invasiva. En la **Tabla 22** se describe la literatura más relevante en algunos de estos escenarios.

Tabla 22 | Estudios sobre la utilización NIRS en el neonato sin patología cardíaca

Situaciones de bajo gasto sistémico.	Los órganos con un importante mecanismo autoregulador, como el cerebro, pueden no ser un buen indicador para la detección de bajo gasto cardíaco o hipoperfusión global (123). La monitorización NIRS simultánea en diferentes localizaciones facilita la identificación de una hipoperfusión global debida a bajo gasto cardíaco (123), incluso en ausencia de pulsatilidad.		
	Estudio	Metodología	Resultados
	Fenik JC (140)	Dispositivo FORE-SIGHT; 17 neonatos en ECMO.	Disminución de la rScO ₂ durante la canulación que se recupera en ECMO. Este descenso en ocasiones no era detectado por la SatO ₂ debido a la pérdida de pulsatilidad.
	Fortune PM (137)	NIRO 300; 14 neonatos; ratio de O ₂ cerebro-esplácnico.	Aquellos con patología intestinal tenían valores menores. S 90% y E 96%. La monitorización NIRS a nivel abdominal tiene limitaciones como el propio movimiento intestinal.
Hoffman GM (105)	Medición rScO ₂ y rSrO ₂ .	La rSO ₂ renal suele ser mayor que la cerebral. Situaciones de deterioro circulatorio detectadas por una caída de la rSO ₂ renal se asocian con alto riesgo de metabolismo anaerobio.	
Detección de convulsiones y monitorización del tratamiento	Evidencia de un descenso de la rScO ₂ y aumento del cFTOE durante el episodio convulsivo. Al poner un bolo de fenobarbital, se observa un aumento de la rScO ₂ y un descenso del cFTOE que persiste hasta una hora tras la administración (135, 136).		
Cambios hemodinámicos cerebrales asociados a diversas intervenciones.	Estudio	Metodología	Resultados
	Andrea Dotta (138)	NIRO; 25 neonatos con HDC.	Durante la cirugía disminuye la Hb oxigenada, aumenta la Hb desoxigenada y desciende TOI siendo el momento más crítico de la cirugía la recolocación de las vísceras en el abdomen.
	Conforti A (139)	INVOS; 13 pacientes con AE antes y hasta 48 h postcirugía.	La cirugía abierta parece preferible a la toracoscopia por producir menos alteraciones de la rScO ₂ .
Monitorización cerebral minutos post-nacimiento.	Diferentes estudios proponen la NIRS cómo herramienta útil para la monitorización de la oxigenación cerebral durante la transición de la vida fetal a la extrauterina y cómo guía en la reanimación neonatal y el aporte de oxígeno para evitar hipo e hiperoxia tanto en pacientes a término como prematuros (88, 148).		

AE: atresia de esófago; HDC: hernia diafragmática congénita

1.2.5.3. Neonato a término con patología cardíaca

La monitorización NIRS es ampliamente utilizada en cirugía cardíaca neonatal tanto para evaluar el pronóstico de estos pacientes como para guiar el manejo de los mismos antes, durante y después de la cirugía al permitir detectar situaciones tanto de hipo e hiperaflujo cerebral como de bajo gasto sistémico. Las complicaciones neurológicas son un problema importante en esta población, entre el 2 y el 25% de pacientes que se someten a una cirugía cardíaca presentaran complicaciones neurológicas (130), por tanto la monitorización neurológica es fundamental en el manejo de estos pacientes. En la **Tabla 23** se describen los valores de normalidad en neonatos con patología cardíaca y en la **Tabla 24** la literatura más relevante en este tipo de escenario.

Tabla 23 | Valores normales en RNT con patología cardíaca

Estudio	Metodología	Resultados
Kurth CD (180)	valores de rScO ₂ basales en niños/ neonatos sin vs con cardiopatía congénita (CC).	Los pacientes sanos o con cardiopatías no cianosantes presentan valores medios 70% mientras que los pacientes con cardiopatías cianosantes presentan valores basales medios más bajos de 46 a 57%.
Fenton KN (130)	rScO ₂ (INVOS) en niños y neonatos con patología cardíaca.	Valores más bajos (media 59-62%) en pacientes con shunt izquierda-derecha clínicamente relevante, con o sin cianosis. La mortalidad perioperatoria se asoció con niveles basales de rScO ₂ menores de 50%.

Tabla 24 | Estudios sobre la utilización NIRS en el neonato con patología cardiaca

Ayudar a establecer el pronóstico.	Estudio	Metodología	Resultados
	Ormeci T (131)	rSrO ₂ y rScO ₂ en 37 pacientes < 3 meses con cirugía cardiaca.	IR en ecodoppler >0.8 tienen < valores rSrO ₂ y rScO ₂ a las 4h postcirugía. Correlación negativa lactato-rSrO ₂ medida con INVOS.
	Dent CL (117)	rScO ₂ (INVOS) RM a 22 neonatos con ventrículo izquierdo hipoplásico pre/post cirugía.	rScO ₂ <45% durante >180 min se asocia con el desarrollo de lesiones isquémicas nuevas y el empeoramiento de las previas (p=0,029). Este hallazgo es contrapuesto al de Andropoulos (132) en el que no hay esta asociación.
	Owens GM (133)	40 pacientes <12 meses postcirugía cardiaca.	rSrO ₂ < 50% durante > 2h en el postoperatorio inmediato presentaban > creatinina a las 48 h (p=0,003) y > incidencia de IRA (p=0,003).
Ayudar al manejo de estos pacientes.	Chakrav (134)	23 niños sometidos a cirugía cardiaca.	Valores rSrO ₂ y rScO ₂ < 65% predecían niveles de lactato > 3mmol/L con una S 95% y E 83%.
	Estudio	Metodología	Resultados
	Johnson BA (46)	RN con SVIH en los que se usó o no en el manejo preoperatorio monitorización de la rSO ₂ (cerebral y somática)	Los pacientes monitorizados mostraron menos necesidad y duración de la VMC y reducción del uso de gases inspirados sin un impacto en la mortalidad ni en los días de estancia hospitalaria.
	Austin (124)	EEG, eco-doppler ACM derecha y rScO ₂ (INVOS) a 250 pacientes pediátricos y neonatales postcirugía cardiaca.	La utilización de la monitorización neurofisiológica para tomar decisiones se asoció a menos complicaciones neurológicas (p=0,003) y una tendencia a una menor estancia hospitalaria.
Detectar situaciones de bajo gasto.	Andropoulos (125)	rScO ₂ bilateral en reconstrucción aórtica con perfusión cerebral.	Ayuda a detectar saturaciones más bajas en el lado izquierdo y permitir realizar ajustes para aumentarla.
	En pacientes con fisiología univentricular es vital la optimización de la relación entre flujo pulmonar y sistémico (118). La monitorización de la SatO ₂ puede tener valores adecuados pero existir compromiso de la perfusión periférica (123). NIRS es usada vez más pre-durante-post cirugía para detectar situaciones de hipoperfusión cerebral y sistémica (123).		
	Estudio	Metodología	Resultados
	Kaufman J (107)	20 pacientes < 9 meses postcirugía cardiaca (INVOS).	Buena correlación rSO ₂ abdominal - pH gástrico, el lactato y la saturación venosa mixta: la medición rSO ₂ abdominal podría detectar hipoperfusión.
	DeWitt (128)	64 neonatos con CC sometidos a cirugía (INVOS).	Aquellos con NEC tuvieron valores medios de rSO ₂ esplácnica más bajos y permanecieron más tiempo con valores menores 30%.
Zulueta (129)	22 pacientes < 6 meses; rScO ₂ en la cirugía de CC.	Un score de desaturación (rScO ₂ inferior a 50% x segundos) >3000% por segundo es predictor de bajo gasto cardiaco.	
Hoffman G (181)	51 neonatos con SVHI previo a la cirugía.	Valores < rScO ₂ postcirugía en los que presentaron falta de integración visual-motora a los 4-5 años.	

ACM: arteria cerebral media. IR: índice de resistencia. IRA: insuficiencia renal aguda. rScO₂: rSO₂ cerebral. rSrO₂: rSO₂ renal. SatO₂: saturación arterial de O₂. SVIH: síndrome ventrículo izquierdo hipoplásico. VMC: ventilación mecánica.

1.3. Oximetría cerebral en el RN con EHI

La monitorización de la $rScO_2$ en el neonato con EHI ha sido una de las principales aplicaciones del NIRS en neonatología. En este ámbito patológico se utiliza con el objetivo de conocer los cambios postagresión que acontecen en la oxigenación cerebral y particularmente con la esperanza de que estos reflejen la gravedad del daño y tengan valor pronóstico. Como se señaló anteriormente, aunque la tecnología NIRS no proporciona una medición directa del FSC en diferentes zonas del cerebro, sí refleja la SvO_2 la cual evalúa el balance entre el aporte y la extracción de oxígeno en el tejido cerebral (66). Un estudio realizado en neonatos asfícticos a término tratados HT, encontró que la $rScO_2$ y el FSC medido mediante RM estaban altamente correlacionados, especialmente en neonatos con EHI grave (182). En la [Tabla 25](#) se exponen los estudios publicados antes y después del tratamiento con hipotermia.

Tabla 25 | Estudios con medición de rScO₂ realizados en neonatos con EHI

aEEG: electroencefalografía integrada por amplitud. cFTOE: extracción fraccional de oxígeno cerebral. ddv: días de vida. E: especificidad. EEG: electroencefalograma convencional. EG: edad gestacional. FSC: flujo sanguíneo cerebral. h: horas. hdv: horas de vida. HT: hipotermia

Autor	Estudio	Población	NIRS	Lugar sensor	Analiza	Tiempo medida	Conclusiones
Meek J (1999) (144)	Prospectivo	27 RN EG: 36-40 No HT	NIR 1000 NIRO 500	No consta	VSC, RVSC, FSC	0-24 h	Peor px a mayores valores de VSC y FSC
MC Toet (2006) (142)	Prospectivo	18 RNT No HT	INVOS 4100	Parietal Izquierda	rScO ₂ , cFTOE, aEEG	6,12,18,24, 30,36,42 y 48 hdv	Peor px a mayores cifras de rScO ₂ y menores de cFTOE a partir de 24 h
Zaramella (2007) (183)	Prospectivo. Casos control	22 RN ≥36 semanas No HT Control 15 RNT sanos	NIRO 300	Frontoparietal bilateral	VSC, TOI, EEG, PESS	Primer ddv	Peor evolución a mayor TOI
Gucuyuner (2012) (147)	Retrospecti- vo	8 RNT HT cerebral selectiva	NIRO 200	Parietal	TOI, cFTOE, aEEG	72 h de HT y recalenta- miento	Útil para valorar el efecto de la HT y de los fármacos que afectan al pronóstico
Ancora G (2013) (141)	Prospectivo	12 RNT HT cerebral selectiva	NIRO 200	Bifrontal	TOI	6,12 y 24 hdv	Peor px a mayor TOI a las 12h. Un patrón anormal EEG no era predictor.
Lemmers (2013) (143)	Prospectivo	39 RN ≥ 36 s HT corporal total	INVOS 4100 INVOS 5100	Frontoparie- tal Sensor adultos	rScO ₂ aEEG	0,12,24,36, 48,60 y 84 hdv	Peor px a mayor rScO ₂ a las 24,36,48 y 84hdv. VPP 50-67% y VPN 73-96%, dicho valor aumenta en combinación con aEEG
Shellhaas (2013) (145)	Prospectivo	18 RN ≥ 36 s HT corporal total	INVOS 5100	Parietal bilateral y somático Sensor neonatal	rSO ₂ aEEG	6 horas pre- calenta- miento y en el mismo	Peor RM y Thompson, si poca variabilidad de la rSO ₂ somática y valores bajos del margen inferior del aEEG. No correlación con la rScO ₂
Wintermark (2014) (182)	Prospectivo	7 RN EG ≥ 36 HT corporal	FORE- SIGHT	Frontal bilateral Sensor neonatal	rScO ₂ FSC por RM	72 h	Correlación fuerte entre rScO ₂ y FSC en EHI grave. Valores > rScO ₂ en EHI grave y RM patológica.
Peng S (2015) (146)	Prospectivo	18 RN ≥36 s HT corporal total	FORE- SIGHT	Bifrontal Sensor neonatal	rScO ₂	72h de HT y recalenta- miento	Los valores rScO ₂ > 75,5% en las primeras 10 horas de HT identifica pacientes de riesgo del SNC (S 100% y E 83%)

terapéutica. PESS: potenciales evocados somatosensoriales. px: pronóstico. RM: resonancia magnética. RN: recién nacido. RNT: recién nacido a término. rScO₂: saturación regional cerebral de oxígeno. rSO₂: saturación regional de oxígeno. RVSC: cambios VSC con pCO₂. s: semanas. S: sensibilidad. SNC: sistema nervioso central. TOI: índice oxigenación tisular. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. VSC: volumen sanguíneo cerebral.

1.3.1. Antes de la hipotermia terapéutica

En el paciente con EHI, la rScO₂ parece reflejar el fallo energético secundario, de modo que, según observaron Toet MC et al (142), utilizando el INVOS 4100, valores anormalmente altos de modo persistente a las 24 horas de vida se relacionaban con un patrón anormal en el aEEG y un pronóstico neurológico adverso a los 2 años de edad. En otro estudio Meek J et al (144) examinaron el FSC y el VSC y su respuesta a la PaCO₂ (RVSC) en pacientes con EHI utilizando el monitor NIRO. Estos autores encontraron que un VSC mayor de 2,6ml/100g tenía una S, E y VPP de 85%, 38% y 69%, respectivamente, para muerte o discapacidad al año de vida. Respecto al FSC también observaron una tendencia a valores mayores en los pacientes con mala evolución. Zaramella et al (183), examinaron el valor pronóstico del TOI, VSC medidos mediante NIRO, así como el valor del EEG, los PESS y la troponina en 22 pacientes a término con EHI, encontrando valores más altos de TOI cerebral en aquellos pacientes con mala evolución neurológica al año de vida. Sin embargo la herramienta pronostica más útil en este estudio fueron los PESS.

1.3.2. Evidencia desde la introducción de la hipotermia terapéutica

En el momento de iniciar este proyecto de investigación en el año 2010, no existían estudios publicados sobre los valores de rSO₂ durante el tratamiento con HT. Los estudios que han aparecido en estos años se resumen en la **Tabla 25**. Solo existen tres estudios (145, 146, 182) que utilizan un dispositivo disponible para la práctica clínica con sensor neonatal, uno de ellos con el INVOS y en los otros dos, el FORE-SIGHT. En el trabajo con el dispositivo INVOS solo se tomaron valores 6 horas antes del calentamiento y durante el mismo. Por lo tanto, no se dispone en el momento actual de ningún estudio realizado con INVOS y sensor neonatal en el paciente con EHI durante todo el tratamiento con HT.

Por su relevancia para el trabajo que presentamos, se describen brevemente los estudios que han examinado el valor del NIRS para predecir evolución neurológica.

Ancora G et al, 2013 (141) analizaron el valor pronóstico de el aEEG y el NIRS en 12 pacientes. En este estudio los valores de TOI a las 12 horas fueron significativamente mayores en los pacientes con evolución neurológica adversa entendida esta como muerte, PCI o retraso del desarrollo. *Lemmers et al, 2013* (143) examinaron el valor predictivo de la rScO₂ y del aEEG

en 39 pacientes, 24 de los cuales presentaron buena evolución del neurodesarrollo a los 18 meses y 13 mala evolución (solo sobrevivió 1, en el resto de pacientes se realizó una adecuación del esfuerzo terapéutico en el periodo neonatal debido al mal pronóstico). Los pacientes con evolución neurológica adversa presentaron valores de $rScO_2$ más altos que los pacientes con buena evolución a las 24, 36, 48 y 84 horas de vida. Estos últimos presentaron valores elevados de $rScO_2$ entre las 12 y las 24 horas, pero siempre manteniéndose dentro del rango normal (55-85%). El VPP, a las 12, 24 y 36 horas estaba entre 50 y 67%, mientras que el VPN oscilaba entre 73% y 96%. Dicho valor predictivo era superior usando la variable combinada $rScO_2$ y aEEG. Según estos autores, en pacientes con EHI sometidos a HT, tanto la $rScO_2$ como el aEEG se pueden usar como predictores precoces del desarrollo neurológico a los 18 meses.

El valor de la monitorización NIRS se ha testado en neonatos con EHI, utilizando otros indicadores de daño. *Gucuyener K et al, 2012* (147) analizaron retrospectivamente los datos de la monitorización NIRS (NIRO 200) de 10 pacientes con EHI. Los pacientes que presentaron un estado convulsivo tuvieron valores bajos de TOI y altos de cFTOE antes de iniciar la HT, por el contrario los pacientes que no convulsionaron presentaron valores normales. Estos autores concluyen que la monitorización de NIRS es útil en neonatos con EHI tratados con HT para valorar el efecto del tratamiento y los fármacos anticonvulsivos.

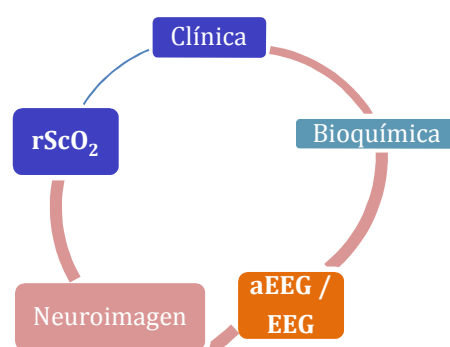
Shellhaas et al, 2013 (145) estudiaron el VPP y VPN de la $rScO_2$ y $rSsO_2$ con el aEEG. En este estudio, que incluyó 18 pacientes, se analizaron los valores de rSO_2 las 6 horas previas al recalentamiento y el mismo. Como desenlace a corto plazo se utilizó la escala de valoración de gravedad de la EHI de Thomson y la RM realizada entre los 7-10 días de vida. En este estudio no se encontró correlación entre la $rScO_2$ y los resultados a corto plazo. Todos los pacientes presentaron valores elevados de $rScO_2$ independientemente de que tuvieran posteriormente una evolución neurológica favorable o adversa. Los autores especulan que el enfriamiento enlentece el metabolismo cerebral y se extrae menos oxígeno incluso en pacientes con poco daño cerebral y por ello la $rScO_2$ no podría distinguir entre pacientes con un metabolismo cerebral enlentecido como consecuencia del tratamiento con HT de aquellos con un daño cerebral grave. El dato más relevante fue la observación de que una menor variabilidad de la $rSsO_2$ y unos valores bajos del margen inferior del aEEG se correlacionaban con un mal pronóstico.

Pocos estudios han examinado la correlación de la $rScO_2$ y la presencia de daño cerebral detectado con RM. Además del estudio, ya comentado, de *Shellhaas et al, 2013*, un reciente

estudio [Shuo Peng et al, 2015 (146)] ha examinado el valor de la rScO₂ cerebral para identificar a los neonatos con EHI en riesgo de presentar RM patológica o morir. Este estudio incluyó una pequeña cohorte de 18 pacientes, pero a tenor de sus resultados, la rScO₂ parece ser capaz de identificar a los neonatos con EHI en riesgo de presentar RM patológica o morir a una edad tan temprana como las 10 primeras horas del tratamiento con HT. En este estudio el punto de corte fue un valor de rScO₂ mayor de 75,5% en cualquier momento durante las primeras 10 horas de tratamiento con HT; con una S de 100% y E de 83%, así como un VPP de 92% y VPN del 100%. Este estudio también encontró valores de rScO₂ más altos durante el recalentamiento en aquellos pacientes con daño neurológico. Por otra parte, Wintermark et al (182) en neonatos asfícticos a término tratados con HT observaron que la rScO₂ medida mediante NIRS y el FSC medido mediante RM estaban altamente correlacionados, especialmente en neonatos con EHI grave.

En resumen, como resultado de estos estudios y aún cuando la evidencia consistente es escasa, parece desprenderse la utilidad de la monitorización de la rScO₂ y cabe preguntarse si esta vendrá a ser una nueva herramienta de monitorización de la gravedad de la agresión cerebral asociada a la EHI. De ser así, estos dispositivos terminarán generalizándose y, al igual que ha pasado con el aEEG, vendrán a ser una herramienta coadyuvante para monitorizar qué está pasando y establecer el pronóstico (**Figura 19**).

Fig. 19 | Herramientas para monitorizar gravedad de EHI



Todos los estudios mencionados tienen la limitación de no haber analizado factores confusores que pueden influir en los valores de rScO₂. Con el conjunto de evidencia disponible

no es posible establecer con claridad el valor predictivo de la rScO₂ (evaluada mediante NIRS) en el RN con EHI tratado con HT. Además de las pequeñas cohortes de pacientes estudiados, llama la atención la escasez de indicadores de daño cerebral que se han examinado para correlacionar la rScO₂ y la gravedad del daño cerebral. Además, los estudios no permiten adecuadas comparaciones, primero por las pequeñas cohortes estudiadas, y principalmente al utilizarse diferentes dispositivos y sensores para medir la rScO₂ y situarlos en regiones diferentes de la cabeza.

La escasa evidencia sugiere una posible utilidad de esta prometedora herramienta en la práctica clínica. No obstante, son necesarios estudios que aporten más información en este grupo de RN con EHI que reciben HT. Esta necesidad de continuar aportando conocimientos acerca del valor de la rScO₂ ha motivado este proyecto de investigación. Dado que actualmente la EHI es una urgencia diagnóstica y terapéutica en las primeras 6 horas de vida, y que por otro lado tenemos la necesidad imperiosa de caracterizar la gravedad de la agresión en las primeras 48-72 horas, la rScO₂ pudiera ser de valor en ambos intervalos temporales (primeras 6 horas y 6-72 horas). Además de mejorar nuestro conocimiento sobre los procesos que acontecen, esta monitorización puede detectar el posible fracaso del metabolismo mitocondrial (y con ello de la cadena respiratoria), y mejorar nuestra capacidad de detectar el daño cerebral precozmente, caracterizar indirectamente la gravedad del mismo y ayudar a predecir la evolución. Un aspecto importante, que ha sido mínimamente estudiado, es conocer cómo se correlaciona la tendencia de la rScO₂ con otros indicadores de la gravedad del daño cerebral por agresión hipóxico-isquémica que se utilizan en la práctica clínica como herramientas de detección precoz del daño cerebral y que ayudan a establecer el pronóstico. Contar con este conocimiento es particularmente relevante en aquellos momentos en que se deben tomar decisiones médicas difíciles como es la readecuación del esfuerzo terapéutico.

2. Hipótesis y Objetivos

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

La oximetría cerebral a través de los valores de la $rScO_2$ medidos con el dispositivo INVOS 5100C durante el tratamiento con hipotermia, permite diferenciar entre los RN con EHI moderada y los que tienen EHI grave, en las 6 primeras horas de vida.

Los valores de $rScO_2$ durante las primeras 72 horas de vida expresan la gravedad del daño cerebral agudo tras la agresión H-I.

2.2. Objetivos

1. Examinar si los valores de la $rScO_2$ en las primeras horas de vida difieren entre los RN con EHI moderada y los que tienen EHI grave.
2. Examinar si en los RN con EHI en tratamiento con HT existe relación entre la tendencia de la $rScO_2$ y la gravedad de la alteración neurológica, definida esta por:
 - Gravedad de la EHI en las 6 primeras horas de vida.
 - La alteración grave del trazado de base y la presencia de crisis convulsivas eléctricas en el aEEG entre las 0 y 100 horas de vida.
 - La concentración en LCR de enolasa neuronal específica entre las 12 y las 72 horas de vida.
 - El hallazgo de RM patológica realizada esta entre los 10-14 días de vida.
 - Estado neurológico al alta patológico y fallecimiento durante el periodo neonatal.
3. Dilucidar el valor de la variabilidad horaria en los valores de $rScO_2$ para predecir el desenlace de RM patológica o fallecimiento durante el periodo neonatal.

4. Examinar si existe relación entre los valores y la tendencia de la rScO₂ en los RN con EHI tratados con HT con otras variables que influyen en la homeostasis corporal:
 - Oxigenación-ventilación: pCO₂, pO₂, satO₂, necesidad de soporte respiratorio, utilización de óxido nítrico, hemoglobina, transfusión de concentrado de hematíes.
 - Hemodinámicas: frecuencia cardíaca (FC), tensión arterial (TA), soporte inotrópico, transfusión.
 - Utilización de fármacos sedantes-anticonvulsivantes.
 - Gravedad de la afectación multisistémica.

3. Metodología

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo con inclusión de pacientes y registro de datos prospectivo.

3.2. Periodo del estudio y ámbito del mismo

El periodo de estudio se extiende desde 2011 a 2014 y fue realizado en el Hospital Universitario de Burgos. Este hospital cuenta con una Unidad de Neonatología de nivel III B, que es referencia en el tratamiento con hipotermia del RN con EHI para la provincia de Burgos, Soria y la Comunidad Autónoma de La Rioja.

3.3. Población de estudio

Los neonatos incluidos fueron aquellos RN consecutivos con una gestación igual o mayor de 35 semanas con EHI perinatal moderada-grave, sometidos a hipotermia corporal total. En la **Tabla 26** se muestran los criterios para establecer la sospecha etiológica de EHI.

Tabla 26 | Criterios para definir EHI

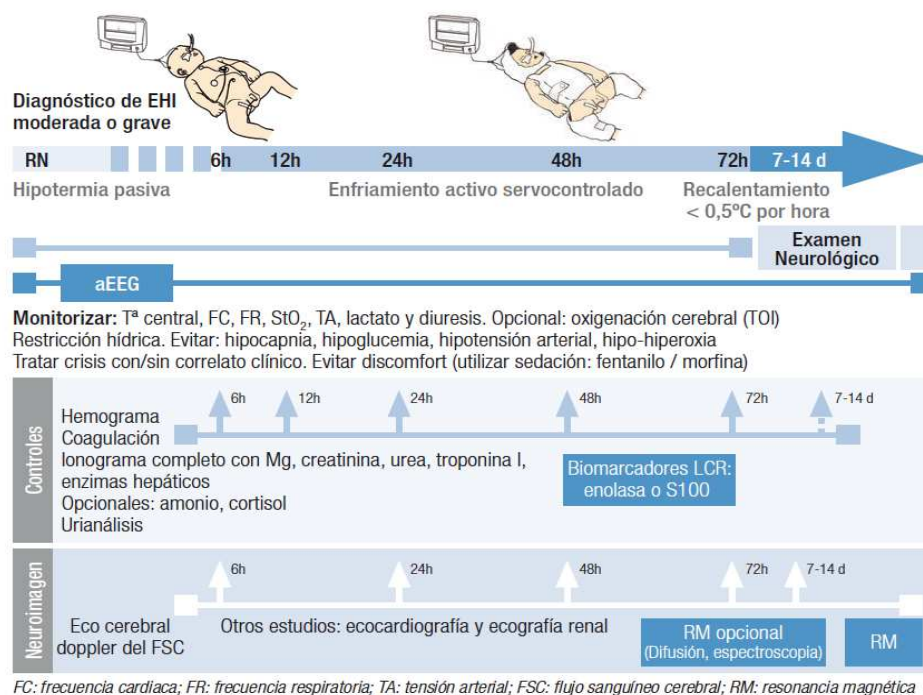
Datos perinatales compatibles con situación de hipoxia-isquemia periparto (alrededor del parto)	<ul style="list-style-type: none"> • Estado fetal no tranquilizador durante la monitorización fetal y/o un pH patológico del cuero cabelludo del feto. • Evento hipóxico centinela: prolapso de cordón, desprendimiento de placenta, rotura uterina, exanguinación fetal. • Distocia de parto.
Estado objetivo de afectación perinatal (al nacimiento)	<ul style="list-style-type: none"> • Ph de cordón (o pH en la primera hora de vida en ausencia de pH de arteria de cordón umbilical) $\leq 7,0$. • Déficit de bases ≥ 16 mmol/L. • Puntuación test de Apgar a los 5 minutos < 5. • Necesidad de reanimación profunda (intubación, masaje cardiaco, presión positiva durante más de 10 minutos).
Encefalopatía significativa (moderada-grave) en las 6 primeras horas de vida	<ul style="list-style-type: none"> • Alteración en la capacidad para despertar y mantener la alerta (criterio imprescindible). • Otros signos asociados: disminución del tono, reflejos disminuidos, apnea, etc.

Criterios de exclusión: se excluyeron del estudio aquellos RN que no cumplieron criterios para recibir tratamiento con hipotermia como: estado moribundo al nacimiento, malformaciones congénitas graves, o sospecha de enfermedad congénita como enfermedad neuromuscular, error innato del metabolismo o síndrome genético.

3.4. Datos del estudio

Se recogieron variables de distinta naturaleza: generales (Tabla 27), perinatales (Tabla 28), relacionadas con la afectación neurológica (Tabla 29) y multisistémica (Tabla 30). Los RN en nuestra Unidad siguen un protocolo establecido de vigilancia y tratamiento muy similar al que se muestra en la Figura 20.

Fig. 20 | Protocolo de monitorización del RN con EHI durante el tratamiento con HT



Esquema tomado del libro "Neurología de un vistazo" (Autores: García-Alix A, Arnáez J, Agut T; ISBN: 978-84-939878-1-7; Ediciones San Juan de Dios).

Tabla 27 Variables generales

Variable	Definición y unidades
Edad al ingreso	Horas de vida.
Procedencia	Intramuros (nacidos en HUBU) / extramuros (trasladado de otro centro).
Fallecimiento	No/sí.
Edad del fallecimiento	Horas de vida.
Edad gestacional	Semanas postmenstruales.
Sexo	Varón/mujer.
Edad materna	Años.
Peso	Gramos.
Percentil de peso	Peso para la edad gestacional y sexo, según Carrascosa A, et al. <i>Estudios españoles de crecimiento 2010</i> . Disponible en: http://www.aeped.es/noticias/estudios-espanoles-crecimiento-2010 .
Desviación estándar	Desviación estándar del peso respecto al P50.
Perímetro cefálico (PC)	centímetros.
Percentil de PC	PC para la edad gestacional y sexo, según Carrascosa A, et al. <i>Estudios españoles de crecimiento 2010</i> . Disponible en: http://www.aeped.es/noticias/estudios-espanoles-crecimiento-2010 .
Talla	centímetros.

HUBU: Hospital Unversitario de Burgos

Tabla 28 Variables relacionadas con el parto (perinatales)

Variable	Definición y unidades
Primigesta	No/sí.
Evento centinela	No/sí: rotura uterina, abrupcio de placenta, prolapso de cordón, embolismo de líquido amniótico, exanguinación fetal.
Alteración RCTG previo al parto	No/sí: bradicardia sostenida, desaceleraciones tardías, desaceleraciones variables, pérdida de la variabilidad, taquicardia.
Líquido meconial	No/sí: presencia de meconio en líquido amniótico.
Corioamnionitis	No/sí: fiebre >38°C y/o reactantes elevados y/o líquido maloliente.
Anestesia	No/sí: no anestesia, epidural o raquídea y general.
Parto	
Presentación	Cefálica, podálica y transversa.
Tipo	Eutócico, fórceps, ventosa, cesárea programada, cesárea urgente e instrumental-cesárea.
Ph de cordón	Valor del pH del cordón arterial y si no está disponible, el venoso.
Tipo de reanimación	Reanimación: no, estimulación, oxígeno indirecto, presión positiva intermitente, intubación, masaje y fármacos. En el caso de utilizar varias, se elige la más grave. Rea profunda (intubación, masaje, fármacos): no/sí.
Apgar	
1 minuto	Valor del test de Apgar al minuto.
5 minutos	Valor del test de Apgar a los 5 minutos.
10 minutos	Valor del test de Apgar a los 10 minutos.

Tabla 29 Variables relacionadas con la afectación neurológica

Variable	Definición y unidades
Grado de EHI	Moderada o grave (ver Tabla 31) según escala del Dr. García-Alix en las primeras 6 horas de vida.
Convulsiones	No / sí.
aEEG	Clasificación por intervalos de edad de vida en horas: 0-6h, 6-12h, 12-24h, 24-48h, 48-72h y 72-96h.
Trazado de base	Normal: continuo de voltaje normal / discontinuo. Patológico: brote supresión, continuo de bajo voltaje, plano.
Crisis eléctricas	No/sí.
ENE (LCR)	Valores de enolasa neuronal específica a las 12 y 72 horas.
Exploración neurológica al alta	Normal. Patológica: alteraciones en el tono muscular y/o reflejos miotáticos y/o asimetrías y/o alteraciones en la neuroconducta.
RM	Normal. Patológica: lesión localizada en cortex, ganglios basales, sustancia blanca y/o troncoencéfalo.
Utilización de fármacos con efecto sedante	No / sí (fentanilo, mórfico, midazolam y fenobarbital).

Tabla 30 Variables relacionadas con la afectación sistémica

Variable	Definición y unidades
Afectación global multisistémica	Afectación moderada de al menos una de las siguientes: renal, pulmonar, cardiovascular, hepática y gastrointestinal.
Afectación renal	Clasificada según el siguiente criterio: <ul style="list-style-type: none"> • No afectación. • Leve: oliguria \geq 24 horas + urea $>$ 20 mg/dl y/o proteinuria en al menos 2 muestras. • Moderada: creatinina sérica $>$ 1,2 mg/dl durante al menos dos días consecutivos. • Grave: creatinina sérica $>$ 1,5 mg/dl durante al menos dos días. • Extrema: Necesidad de diálisis peritoneal o hemofiltración. Se clasifica como no /sí (si la afectación es moderada y/o grave y/o extrema).
Afectación pulmonar	Clasificada según el siguiente criterio: <ul style="list-style-type: none"> • No afectación. • Moderada: necesidad de $FiO_2 > 0,4$ durante al menos 4 horas. • Grave: necesidad de ventilación mecánica no debida a apnea o a fallo cardiaco. • Hipertensión pulmonar (HTP). Se clasifica como no /sí (si la afectación es moderada y/o grave y/o HTP).

Afectación cardiovascular	<p>Clasificada según el siguiente criterio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No afectación. • Leve o subclínica: aumento de troponina. • Moderada: necesidad de dopamina o dobutamina por hipotensión arterial. • Grave: insuficiencia cardiaca con necesidad de dopamina y adrenalina. • Extrema: hipotensión refractaria. <p>Se clasifica como no /sí (si la afectación es moderada y/o grave y/o extrema).</p>
Afectación gastrointestinal	<p>Clasificada según el siguiente criterio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No afectación. • Moderada: restos gástricos sanguinolentos persistentemente y/o vómitos de repetición. • Grave: deposición mucosanguinolenta y/o hemorragia gastrointestinal masiva con descenso hemoglobina de al menos 2 g/dl. <p>Se clasifica como no /sí (si la afectación es moderada y/o grave).</p>
Afectación hepática	<p>Clasificada según el siguiente criterio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No afectación. • Leve o subclínica : ↑ asintomático de GOT/GPT. • Moderada: ↑ amonio, ↑ bilirrubina, hipoglucemia ≥ 48 h o tiempo cefalina prolongado. • Grave: sangrado clínico, hipoalbuminemia, hiperamonemia. <p>Se clasifica como no /sí (si la afectación es moderada y/o grave).</p>
Transfusión hemoderivados	Plasma fresco congelado, plaquetas, hematíes o albúmina: no / sí en algún momento de las 0-100h.
Trasfusión concentrado de hematíes	No / sí en algún momento de las 0 – 100h.

Clasificación de la gravedad de la EHI

La valoración clínica del grado de encefalopatía en las primeras 6 horas se realizó por el médico de guardia, el cual clasificó la gravedad de la misma siguiendo la escala de Garcia-Alix (**Tabla 31**), además de por un neonatólogo experto, con entrenamiento específico en el examen neurológico neonatal (JAS).

Tabla 31 | Escala de graduación García-Alix (55)

Gravedad	Manifestaciones clínicas	
Leve		
Capacidad para despertar	Normal.	
Tono muscular	Hipotonía de distribución proximal superior.	
Respuestas motoras	Cantidad normal o ligeramente disminuida, calidad normal.	
Reactividad	Hiperecitable: reflejos tendinosos exagerados, clonus, y/o temblor.	
Moderada	A	B
Capacidad para despertar	Letargia o estupor moderado.	Convulsiones aisladas o repetitivas.
Tono muscular	Alteración del tono muscular.	
Respuestas motoras	Disminuidas pero de calidad normal.	
Reactividad	Reflejos miotáticos disminuidos y reflejos primitivos débiles.	
Grave	A	B
Capacidad para despertar	Coma o estupor severo.	Signos de disfunción del troncoencéfalo.
Tono muscular	Hipotonía generalizada, flacidez o postura tónica sostenida.	
Respuestas motoras	Ausentes o estereotipadas: actitudes que remedan decorticación o descerebración o respuestas de triple flexión, convulsiones repetitivas o estado epiléptico.	
Reactividad	Reflejos primitivos ausentes.	

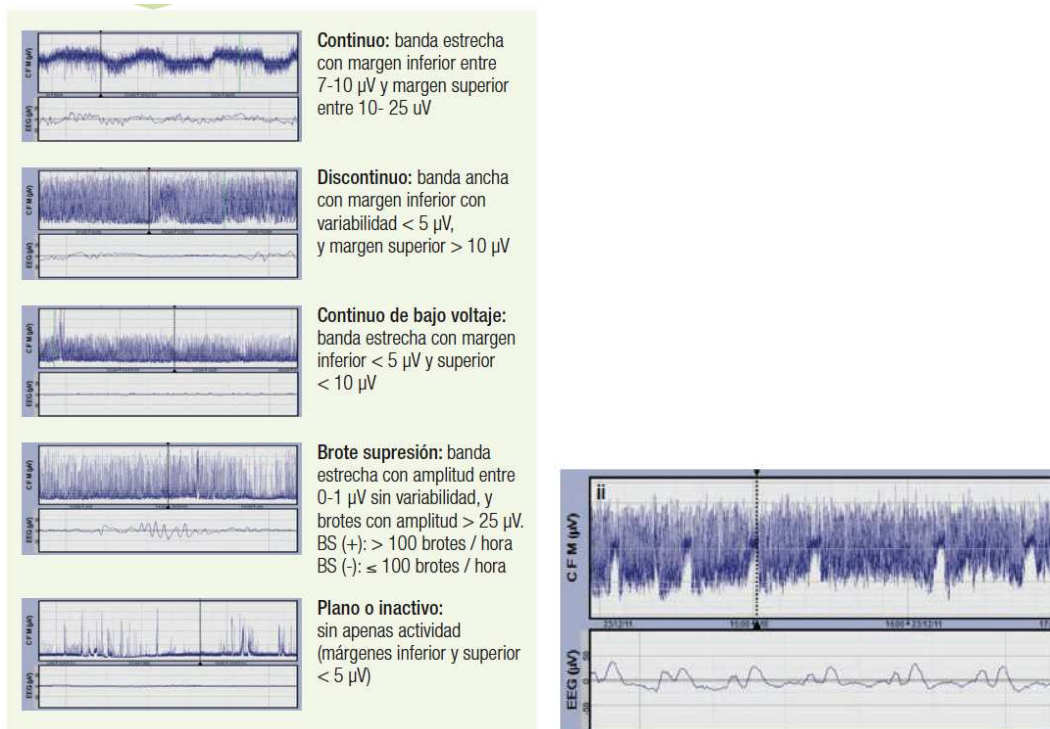
Clasificación de la electroencefalografía integrada por amplitud

En la Unidad neonatal se dispone de tres tipos de dispositivo con aEEG: el Olympic CFM™ 6000, el CFM Olympic Brainz™ Monitor (bicanal) y el XLTEC multicanal de Natus® (Figura 21). En todos ellos la interpretación se hizo utilizando el canal configurado por los electrodos posicionados a nivel parietal P3-P4. La monitorización se inició a su ingreso en la Unidad Neonatal y se mantuvo durante todo el tratamiento, incluyendo fase de recalentamiento y hasta 12 horas después. El análisis del trazado y crisis en el aEEG se hizo por dos investigadores de acuerdo a la clasificación de Helltrom-Westas (184) (Figura 22). En los casos en los que hubo disparidad se optó por una clasificación de consenso entre ambos.

Fig. 21 | Monitores de aEEG: **Olympic Brainz** en un paciente del estudio (derecha) y **Olympic CFM 6000** (izquierda)



Fig. 22 | Clasificación del trazado de base (izquierda) y la presencia de crisis (derecha)



Esquema tomado del libro "Neurología de un vistazo" (Autores: García-Alix A, Arnáez J, Agut T; ISBN: 978-84-939878-1-7; Ediciones San Juan de Dios).

Sistema de enfriamiento utilizado

El método de hipotermia utilizado fue corporal total mediante el dispositivo servocontrolado CritiCool (**Figura 23**). La temperatura diana fue $33,5\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (rectal) y esta se monitorizó hasta 12 horas después de finalizado el recalentamiento.

Fig. 23 | Dispositivo de hipotermia corporal total CritiCool



Imagen tomada de <http://mtre.com/products/criticool-hypothermia-management/>

3.5. Datos de oximetría cerebral (rScO₂)

Para la monitorización NIRS se utilizó el equipo INVOS 5100C® descrito en el apartado 1.2.4.1. El sensor utilizado fue el neonatal, adhesivo hidrocoloide libre de látex y PVC, situado en la región frontal, en el lado izquierdo siempre que fuera posible. La monitorización se inició en todos los pacientes desde el ingreso, y se mantuvo durante el tratamiento con HT hasta al menos 12 horas después de haber finalizado el recalentamiento.

Se recogieron de manera horaria los valores de rScO₂, registrados en la gráfica de enfermería. En la **Figura 24** se muestra un extracto de una de estas gráficas.

Fig. 24 | Gráfica de enfermería dónde se registran los valores de rScO₂ horarios (se marca con una flecha la fila dónde se registran los valores de rScO₂, señalándose en este caso también el rSO₂ renal)

HORA	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
NCUB 1º/Num																	
* PACIENTE C/P																	
R	38	36	35	36	39	35	46	27	29	56	23	29	31	22	43	32	50
C	129	150	128	133	126	127	136	145	135	131	135	142	151	146	139	144	132
TAS / TAD	90/52							88/63	89/78				87/74				
TAMA	20						66	78					77				
SatO2 PRE/POST	96	97	98	96	94	96	93	96	96	94	97	95	99	99	96	95	93
IC CO2	38.4	36	40	40	42.3	43.8	42.9	46	45	44	46.5	46.6	39.8	38.7	46.1	48.3	43
INVO2 C/S	62/64	61/52	63/60	60/63	60/68	63/65	67/61	59/60	59/61	61/62	59/62	62/66	59/68	61/63	63/68	60/68	61/66
JEEG: PATRON (cross)																	
GOTEO/MP	7cc/h							Vt=17.5 ml/h					Vt=29.1	7cc/h			
IPIDOS	0.5cc/h							Vt=3.34	0.5ml/h				Vt=3.77	0.5cc/h			
PK IM 1/2	0.6cc/h							Vt=3.74	0.6ml/h				Vt=4.54	0.6cc/h			
SSF 1/2	1cc/h							Vt=6.61	1ml/h				Vt=4.50	1cc/h			
SSE 1/2	1cc/h							Vt=6.59	1ml/h				Vt=7.37	1cc/h			
EXPANSOR/ TRANSFUSION																	
FÓRMULA		LM 10			LM 15 cc			LM 15 cc									LM 10cc
VOLUMEN					30'			30'									30'
VIA		⊙			⊙			⊙									
RESTOS SNG/ VÓMITOS																	
DIURESIS	40			65											327	110cc	50
DEPOSICIÓN	/																
DRENAJE 1																	
DRENAJE 2																	
/ FOTOTERAPIA																	
FR02	21%							21%					23%		24%		
CPAP / AF	SIMV							SIMV					CRAP		CRAP		
VMC/VAFO	1.5							1.5									
PEEP / PIP	5.5/20							5.5/20									
IMV / Ti	38/0.35	35					30	38/0.35									
INTERFASE	VG							20									
CUIDADOS	MAP							20									
APNEA	R/C							8'2									
pH/pCO2		8.2															
nO2 / ext		ATE+BOCA			ATE			ATE+BOCA					ATE+BOCA		BOCA		

Los valores de rScO₂, además de registrarse numéricamente, se clasificaron en tres intervalos: < 55, 55-90 y > 90%, con el objetivo de examinar diferencias cuando los valores se encuentran en rangos claramente patológicos. Así mismo se realizaron análisis, no solo considerando el registro completo de 0 a 100 horas de vida, sino que se consideraron los siguientes intervalos: 0-6, 6-12, 12-18, 18-24, 24-36, 36-48, 48-72, 72-100 horas de vida, agrupando en **0-6, 6-24, 24-48, 48-72, 72-100 horas de vida**. Los valores de la hora 6, 12, 24,

Metodología

36, 48 y 72 hora de vida se incluyen en los periodos 0-6, 6-12, 12-24, 24-36, 36-48 y 48-72, respectivamente

También se analizó la variabilidad de los valores de $rScO_2$, estableciendo dos subgrupos, según la variabilidad oscilase por encima o por debajo o fuera igual al 5% para el global del periodo de monitorización. Así mismo se analizó la variabilidad entre periodos de manera numérica (sin categorizar).

Con idea de explorar posibles asociaciones de los valores y tendencias del $rScO_2$ con otras variables, se recogieron variables horarias relacionadas con el **soporte ventilatorio** (FiO_2 , ventilación no invasiva, mecánica, óxido nítrico), **FC, TA, $SatO_2$, temperatura central (rectal)**, así como con la utilización de **fármacos con efecto sedante** (fentanilo, midazolam, morfina y fenobarbital) **e inotrópicos**. Se registraron además parámetros procedentes de todas las gasometrías realizadas durante el tratamiento con HT (**pH, pCO_2 , PaO_2 , ácido láctico, bicarbonato, déficit de bases, Hb**) En la **Figura 20** se señaló el protocolo de analíticas en estos pacientes, a las 6, 12, 24, 48 y 72 horas de vida. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones fueron necesarias más gasometrías de las señaladas.

3.6. Consentimiento

La monitorización y el tratamiento del RN con EHI perinatal forman parte de la práctica estándar de un niño de estas características, por lo que no se solicitó consentimiento para las pruebas realizadas. No obstante, se solicitó consentimiento al Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario de Burgos para la revisión de las historias y el análisis de los datos, quién aprobó el proyecto.

3.7. Financiación

El estudio no ha recibido ningún tipo de financiación.

3.8. Análisis estadístico de los datos

Estadística descriptiva: Realizamos la descripción de las variables categóricas en frecuencia absoluta y proporciones o porcentajes en función de la variable estudiada. La descripción de las variables cuantitativas, cuando siguen una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-wilk según corresponda con $p > 0,05$), la realizamos con la media \pm 1 desviación estándar; cuando no siguen una distribución normal, con mediana y los valores mínimo y máximo.

Estadística analítica:

Estudio bivariable: Comparamos las variables categóricas dicotómicas mediante el test de χ^2 , y cuando no se cumplen los supuestos de aplicación (si alguna de las frecuencias esperadas es menor a 5), se estima la significación estadística con la prueba exacta de Fisher. Para aquellas variables categóricas con más de dos categorías se realiza un abordaje mediante regresión logística binaria. Para aquellas variables categóricas con más de dos categorías se utiliza regresión logística binaria, cuya significación global se efectúa con la prueba de la razón de verosimilitud. Las variables cuantitativas, cuando siguen una distribución normal, se analizan con el test de ANOVA o con la prueba T de Student, y si no se ajustan a la normalidad, con sus equivalentes no paramétricos (U-Mann-Whitney o Kruskal-Wallis). Para todos los análisis asumimos un nivel de significación estadística del 5%: $p < 0.05$.

Estudio multivariante: Para las variables resultado dicotómicas se utiliza regresión logística binaria. Con el objetivo de construir un modelo predictivo de regresión logística se seleccionan como potenciales variables a incluir en el modelo aquellas que sean prácticamente relevantes y con buena justificación teórica. La selección del mejor modelo se realiza mediante el método de todas las posibles ecuaciones, basado en la razón de verosimilitudes (LR $p < 0,05$). Los resultados se expresan con el Odds ratio y sus intervalos poblacionales del 95% de confianza. La calibración del modelo se ha estudiado con el test de χ^2 de Hosmer-Leweshow. Además de este último se toman como índices de bondad de ajuste el índice de información de Akaike (AIC) y el criterio de información bayesiana (BIC). La capacidad de clasificación del modelo la estudiamos mediante el Área bajo la Curva ROC y los índices de

exactitud diagnóstica (sensibilidad (S), especificidad (E) y valores predictivos positivos y negativos)(185, 186).

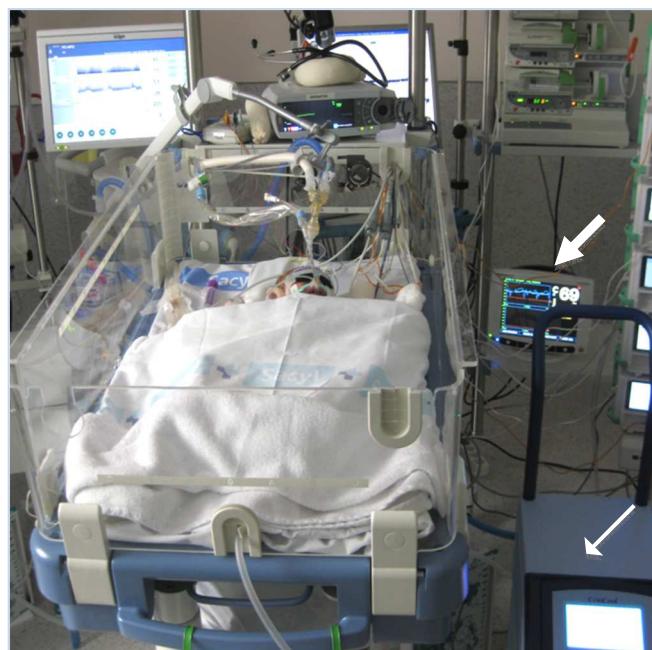
4. Resultados

4. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (2011-2014), 25 RN \geq 35 semanas con EHI moderada-grave requirieron tratamiento con hipotermia corporal total en el Hospital Universitario de Burgos (**Figura 25**). Ningún paciente con EHI leve recibió tratamiento con HT. De estos 25 pacientes se excluyeron del estudio 2: un RN por no tener monitorización con INVOS (nace moribundo y falleció a las 12 horas de vida) y otro por no disponer de los datos de dicha monitorización.

Definitivamente, un total de 23 neonatos fueron incluidos en el estudio, 15 de ellos (65%) con diagnóstico de EHI moderada y 8 (35%) con EHI grave.

Fig. 25 | Uno de los 23 pacientes incluidos en el estudio (dispositivo INVOS señalado con una flecha blanca gruesa y aparato de HT con flecha blanca fina)



4.1. Descriptivo de las características de la población

4.1.1. Características generales

Las características generales de la población se presentan en la **Tabla 32**, tanto para el global de pacientes como según la gravedad de la EHI. En el grupo de EHI moderada se encontró una tendencia a un mayor peso ($p=0,06$) y talla ($p<0,05$) al nacimiento.

Tabla 32 | Características de la población de estudio

	EHI moderada N=15	EHI grave N=8	EHI total N=23	<i>p</i>
EG, semanas mediana (mín;máx)	40 (37;41)	38,5 (35;41)	40 (35;41)	0,680
Peso, gramos media ± DE	3434 (578)	2874 (716)	3239 (671)	0,061
Percentil peso media ± DE	59 (31)	43 (36)	53 (33)	0,145
Perímetro cefálico, cm media ± DE	34,7 (1,7)	34,3 (1,7)	34,6 (1,7)	0,325
Percentil perímetro cefálico media ± DE	51 (31)	58 (29)	53 (30)	0,335
Talla, cm media ± DE	52 (1)	49 (3)	51 (2)	0,023
Mujer n/N	7/15	6/8	13/23	0,379
Edad al ingreso, horas mediana (mín;máx)	1 (0;20)	5,5 (0;13)	1 (0;20)	0,398
Extramuros n/N	5/15	5/8	10/23	0,221

4.1.2. Antecedentes perinatales

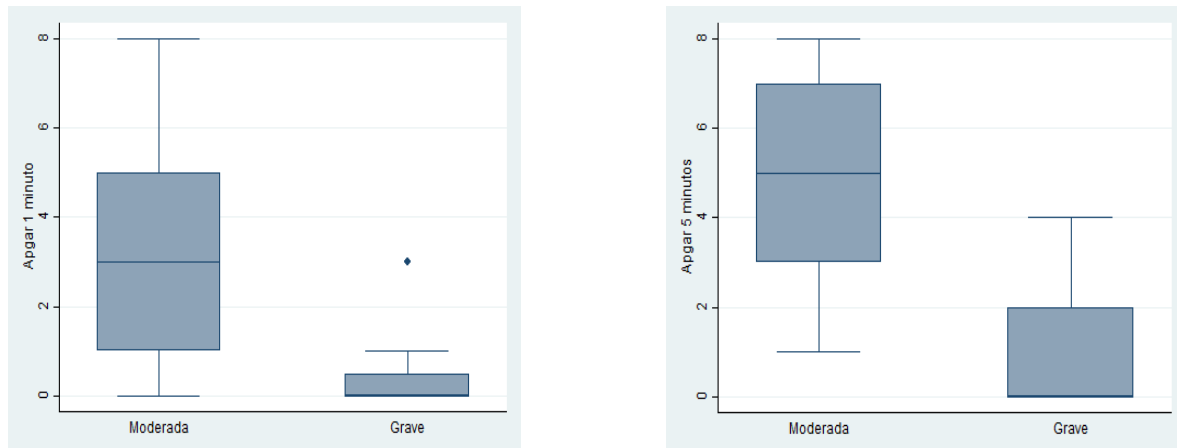
En la **Tabla 33** se muestran las variables relacionadas con el momento del parto de los RN con EHI moderada y grave, observándose únicamente diferencias para los valores de Apgar al minuto y cinco minutos, siendo más bajos en aquellos con EHI grave ($p<0,05$) (**Figuras 26 y 27**). Aunque existía una clara tendencia a que las puntuaciones fuesen también más bajas a los diez minutos, la diferencia no alcanzó significación estadística.

Tabla 33 | Variables perinatales de la población de estudio

		EHI moderada N=15	EHI grave N=8	EHI total N=23	<i>p</i>
Edad materna, años	<i>mediana (mín;máx)</i>	31 (23;51)	34 (18;41)	32 (18;51)	0,316
Primigesta	<i>n/N</i>	4/14	5/8	9/22	0,187
Líquido meconial	<i>n/N</i>	7/15	2/8	9/23	0,400
Corioamnionitis	<i>n/N</i>	4/15	1/8	5/23	0
Anestesia general	<i>n/N</i>	1/14	2/7	3/21	0,247
RCTG alterado	<i>n/N</i>	12/14	7/8	19/22	1,000
Evento centinela	<i>n/N</i>	3/15	3/8	6/23	0,620
Presentación cefálica	<i>n/N</i>	15/15	8/8	23/23	-
Parto no eutócico	<i>n/N</i>	14/15	8/8	22/23	0,400
	Instrumental	6	2	8	
	Cesárea urgente	8	6	14	
pH de cordón	<i>mediana (mín;máx)</i>	6,87 (6,75;7,07)	6,89 (6,56;7,36)	6,87 (6,56;7,36)	0,758
Apgar	<i>mediana (mín;máx)</i>				
	1 min	3 (0;8)	0 (0;3)	1 (0;8)	0,006
	5 min	5 (1;8)	0 (0;4)	3 (0;8)	0,001
	10 min *	4 (3;7)	2,5 (0;7)	4 (0;7)	0,069
REA profunda	<i>n/N</i>	11/15	8/8	19/23	0,250

* n=6 (los graves y los moderados)

También llama la atención el valor máximo del pH de cordón en el grupo de EHI grave de 7,36. Dicho valor corresponde al pH venoso de un paciente, del cual no se pudo obtener pH arterial, siendo típico de las compresiones de cordón poder tener un pH venoso relativamente normal.

Figs 26 y 27 | Diferencias respecto al Apgar al minuto y a los 5 minutos en ambos grupos

4.1.3. Características de la EHI y de la disfunción neurológica

Además de la graduación clínica de la gravedad en las primeras 6 horas de vida, en todos los pacientes, como establecía el protocolo de estudio, se monitorizó la actividad electrocortical mediante el aEEG, se determinó la concentración de enolasa neuronal específica en LCR a las 12 y 72 horas y se realizó una RM entre los 7 y 14 días de vida. Aunque se realizó prácticamente a todos al menos un estudio de ecografía-doppler cerebral, los valores del IR no han sido analizados, por no estar adecuadamente registrados.

En la **Tabla 34** se describe la afectación neurológica del grupo de RN incluido en el estudio, en la que se aprecia un mayor porcentaje de RN con EHI grave con crisis y trazado patológico en el aEEG (**Figura 28**), convulsiones clínicas, así como valores más elevados de enolasa en LCR (**Figura 29 y 30**), respecto a aquellos con EHI moderada ($p < 0,05$).

A todos los pacientes con EHI moderada se les realizó un estudio de RM, mientras que en el caso de los pacientes con EHI grave dicho estudio solo se realizó a 2 de los 8, ya que la mayoría (6 pacientes) fallecieron antes de realizar la prueba.

De los 5 RN en los que la RM fue patológica, en 2 el daño fue de sustancia blanca leve, en otros 2 cortical leve y en 1, en el que no se pudo realizar la RM hasta los 3 meses, por precisar ECMO, el hallazgo fue de atrofia global.

Tabla 34 Variables relacionadas con la afectación neurológica de la población de estudio

	EHI moderada	EHI grave	EHI total	<i>p</i>
Crisis <i>n/N</i>				
Clínicas (0-100hdv)	2/15	6/8	8/23	0,006
Eléctricas (0-100hdv)	1/15	6/8	7/23	0,002
0-6 hdv	0/14	2/7	2/21	0,100
6-12 hdv	0/14	4/8	4/22	0,010
12-24 hdv	0/14	3/7	3/21	0,026
24-48 hdv	0/15	1/5	1/20	0,250
48-72 hdv	1/15	1/4	2/19	0,386
72-100 hdv	0/15	0/8	0/23	-
Trazado patológico (0-100hdv) <i>n/N</i>	6/15	7/8	13/23	0,074
0-6 hdv	3/14	5/6	8/20	0,018
6-12 hdv	0/14	5/8	5/22	0,002
12-24 hdv	3/15	5/7	8/22	0,050
24-48 hdv	1/15	4/6	5/21	0,011
48-72 hdv	1/15	3/5	4/20	0,032
72-100 hdv	1/15	2/4	3/19	0,097
ENE en LCR <i>mediana (mín;máx)</i>				
12 hdv	27 (14;68) ^I	85 (26;222) ^{II}	54 (14;222)	0,040
72 hdv	21 (14;68) ^{III}	169 (34;304) ^{IV}	24 (16;304)	-
RM patológica <i>n/N</i>	4/15	1/2	5/17	0,520

hdv: horas de vida. ^I n=8; ^{II} n=5; ^{III} n=7; ^{IV} n=2.

Fig. 28 | Diferencias respecto al trazado de base patológico en ambos grupos de EHI (moderada frente a grave)

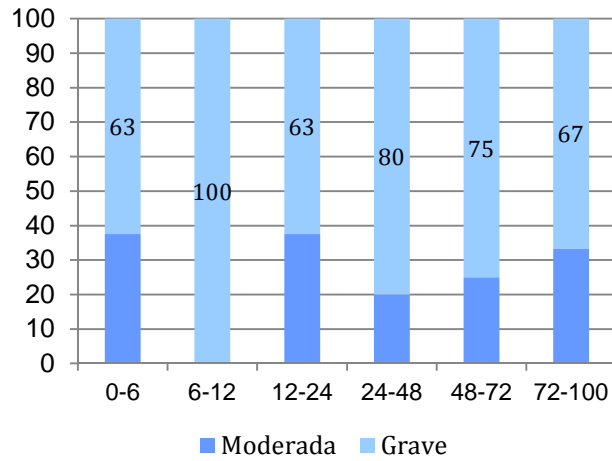


Fig. 29 | Diferencias respecto a los valores de ENE (a las 12 horas de vida) en ambos grupos (EHI moderada frente a grave)

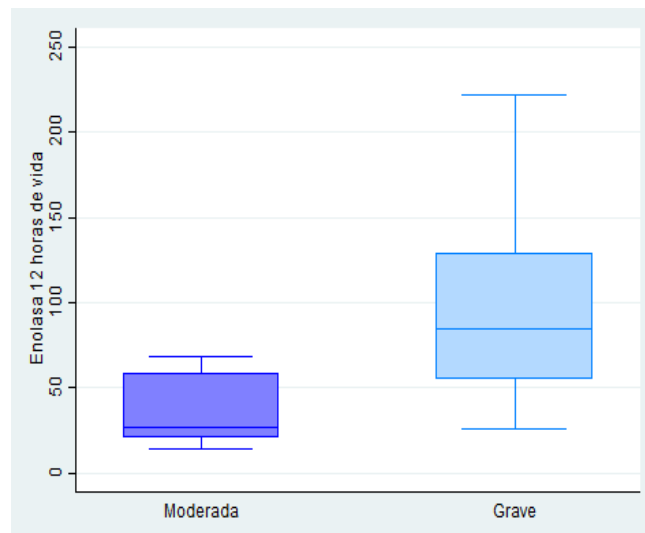
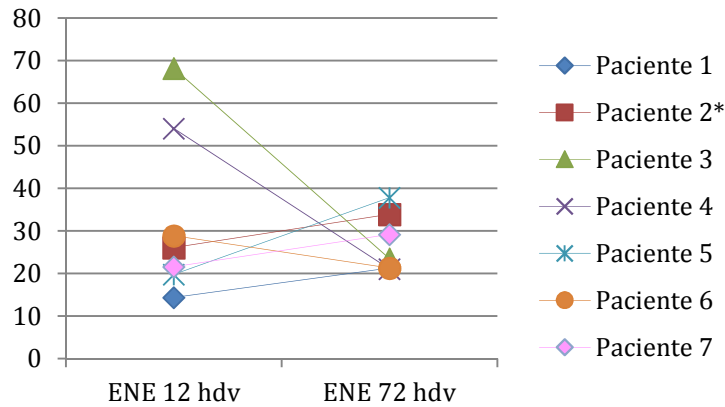


Fig. 30 | Evolución de los valores de ENE en los 7 pacientes con dos determinaciones (a las 12 y 72 horas). El paciente señalado con * presentó EHI grave (el resto tuvo EHI moderada)



4.1.4. Características de la disfunción multiorgánica

Con el fin de tener una idea de la gravedad de la disfunción multiorgánica, se examinó la afectación a distintos niveles (Tabla 35). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la afectación global o por sistemas, excepto para la afectación gastrointestinal. Sin embargo se observó una tendencia a una mayor afectación de los distintos sistemas en la población con EHI grave.

Tabla 35 | Grado de afectación multisistémica de la población de estudio

	EHI moderada N=15	EHI grave N=8	EHI total N=23	<i>p</i>
Afectación extraneural global <i>n</i>	12	8	20	0,530
Renal	1	3	4	0,100
Pulmonar	11	7	18	0,620
Cardiovascular	11	8	19	0,250
Gastrointestinal	1	4	5	0,033
Hepática	4	5	9	0,180

4.1.5. Evolución neonatal de los pacientes

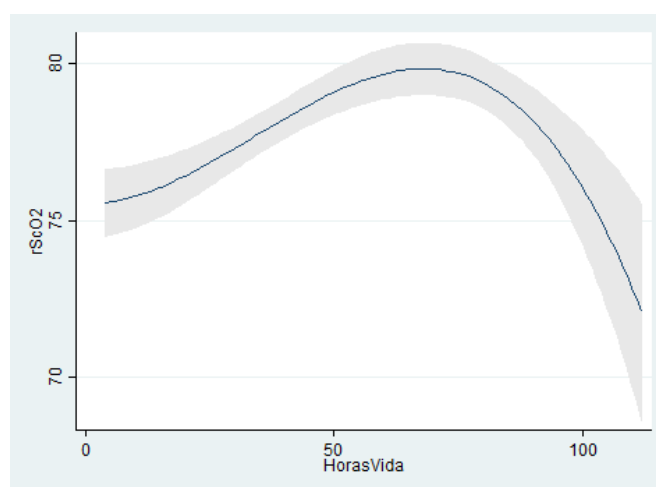
La exploración neurológica al alta estaba alterada en 5 de los 17 pacientes (29%), 4 de los cuales tuvieron EHI moderada y uno EHI grave. Hay que tener en cuenta que 6 de los 8 pacientes con EHI grave fallecieron en los primeros días de vida. En los 6 pacientes que fallecieron, la muerte se relacionó con la readecuación del esfuerzo terapéutico en decisión conjunta con los padres, 5 de ellos se orientaron hacia el cuidado paliativo, por considerar que el pronóstico neurológico se preveía infausto. Uno de ellos, además de una situación neurológica comprometida con crisis repetidas, presentó shock multisistémico secundario a hemoperitoneo e insuficiencia renal grave.

Tabla 36 | Variables relacionadas con la evolución de la población de estudio

	EHI moderada	EHI grave	EHI total	<i>p</i>
Examen alterado al alta <i>n/N</i>	4/15	1/2	5/17	0,500
Fallecimiento <i>n/N</i>	0/15	6/8	6/23	0,001

4.2. Valores de rScO₂ (INVOS) en el periodo de monitorización

Se obtuvo un total de 1654 mediciones horarias durante la monitorización de los 23 pacientes de estudio. La evolución de los valores de rScO₂ en el tiempo se muestra en la **Figura 31**, en la que se aprecia una tendencia **al incremento de los valores en las primeras horas de vida, hasta aproximadamente las 72 horas, cuando, coincidiendo con el recalentamiento, se produce una disminución** de los valores de rScO₂.

Fig. 31 | Valores de rScO₂ en función del tiempo

En la **Tabla 37** se expresan los valores numéricos de rScO₂ agrupados por intervalos de tiempo, apreciándose una distribución muy homogénea de las medianas. Por ello se realizó un análisis de la distribución de valores de rScO₂, categorizando por rangos en < 55, 55-90 y > 90% para ver la distribución de los valores en los extremos patológicos de rScO₂ (< 55 y > 90%) (**Tabla 38**). El 13% de las mediciones se encontraron dentro de los rangos extremos, el 3% por debajo del 55% y el 10% por encima del 90%.

Tabla 37 | Mediciones de rScO₂ en el periodo de estudio en función de las horas de vida

Intervalos de tiempo	Nº de mediciones	Mediana (min;máx)	P ₂₅	P ₇₅
0-100 horas de vida	1654	80 (36;95)	75	85
0-6	36	81 (57;95)	73	88
6-24	317	80 (36;95)	67	84
24-48	461	79 (38;95)	71	86
48-72	414	82 (55-95)	76	86
72-100	426	79 (42-95)	74	83

Tabla 38 Mediciones de rScO₂ categorizado en intervalos en función de las horas de vida

Intervalos de tiempo	< 55%	55-90%	> 90%
0-100 horas de vida n/N(%)	49/1654 (3)	1442/1654 (87)	163/1654 (10)
0-6 n/N(%)	0	30/1442 (2)	6/163 (4)
6-24 n/N(%)	34/49 (69)	244/1442 (17)	39 /163 (24)
24-48 n/N(%)	14/49 (29)	393/1442 (27)	54 /163 (33)
48-72 n/N(%)	0	372/1442 (26)	42/163 (26)
72-100 n/N(%)	1/49(2)	403/1442 (28)	22/163 (13)

4.3. Relación de los valores de rScO₂ (INVOS) con la afectación neurológica

Para dilucidar la utilidad de los valores de rScO₂ en la estimación la gravedad del daño hipóxico-isquémico cerebral, principal objetivo de nuestra investigación, se examinó la relación entre dichos valores y los indicadores de daño neurológico, como la gravedad clínica de la EHI en las primeras 6 horas, los patrones de actividad eléctrica cortical y la presencia de crisis en el aEEG, los valores de enolasa neuronal específica en LCR, la RM, el estado neurológico al alta, la muerte durante el periodo neonatal y, finalmente, la relación entre los valores de rScO₂ y un índice combinado de muerte y RM patológica.

4.3.1. El grado de EHI

En la **Figura 32** se representa gráficamente la distribución de los valores de rScO₂ para los dos grupos (EHI moderada y grave) en función del tiempo, apreciándose que los RN con EHI grave tienen valores más elevados durante las primeras 48 horas. A la hora de analizar las diferencias de los valores de rScO₂ en ambos grupos, se muestran los resultados considerando la variable numérica (**Tabla 39**) y considerando la distribución de los valores en los intervalos de estudio <55, 55-90 y >90% (**Tabla 40**).

Aunque las diferencias entre ambos grupos con mayor número de valores de rScO₂ extremos (tanto < 55% como >90%) es más frecuente en los casos de EHI grave (p<0,05), al corregir los resultados por variables que pueden influir directamente en la rScO₂, en concreto

los niveles de pCO₂, de Hb y la necesidad de soporte inotrópico (ver apartado 4.4), se pone de relieve que solo los valores de rScO₂ > 90% son más frecuentes en el grupo de EHI grave respecto a aquellos con EHI moderada. De forma global, para el periodo 0-100 horas de monitorización, tener **valores de rScO₂ >90% se asocia a un riesgo 8 veces superior de tener EHI grave** respecto al grupo con valores entre 55-90% (IC95% 2,93-21,28; p=0,000). Esta asociación se mantiene únicamente dentro del intervalo de 24 a 48 horas de vida, con un riesgo de 18 veces (IC95% 2,9-109,3) superior de presentar EHI grave (p=0,002).

Fig. 32 | Valores de rScO₂ para ambos grupos de EHI en función de las horas de vida

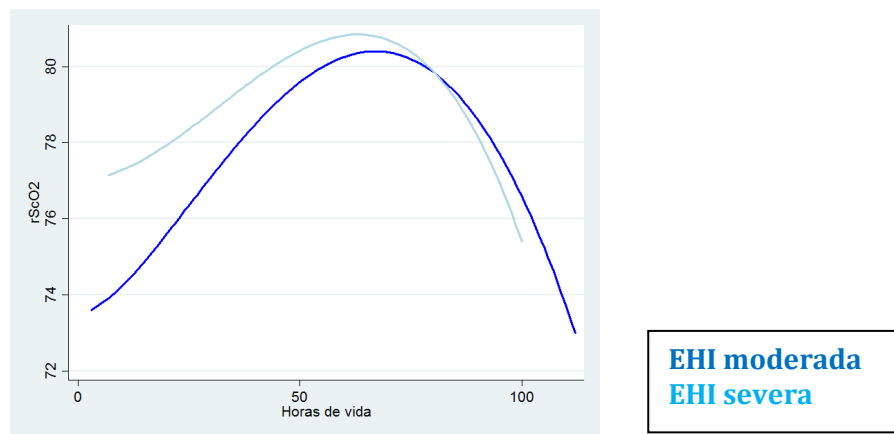


Tabla 39 | Mediciones de rScO₂ (numérica) para ambos grupos en función de las horas de vida

Intervalos de tiempo (horas de vida)	EHI moderada	EHI grave	p
0-6	78 (57;88) 70-81	85 (64;95) 77-92	0,013
6-24	77 (43;95) 67-84	80 (36;95) 62-85	0,310
24-48	77 (48;95) 70-86	82 (38;95) 75-90	0,001
48-72	82 (55;95) 76-86	81 (71;95) 78-85	0,870
72-100	79 (42;95) 74-84	78 (65;86) 76-81	0,180

Valores expresados en mediana (mín;máx) P₂₅-P₇₅

Tabla 40 | Mediciones de rScO₂ (categórica) para ambos grupos en función de las horas de vida

Intervalos de tiempo (horas de vida)	Nº de mediciones (EHI moderada / grave)	EHI moderada			EHI grave			p
		% < 55	% 55-90	% > 90	% < 55	% 55-90	% > 90	
0-100	1256/398	2	90	8	8	77	15	0,00
0-6	17/19	0	100	0	0	68	32	0,02
6-24	212/105	9	82	9	18	64	18	0,03
24-48	343/118	2	91	7	9	66	25	0,00
48-72	334/80	0	89	11	0	93	7	0,36
72-100	350/76	1	93	6	0	100	0	-

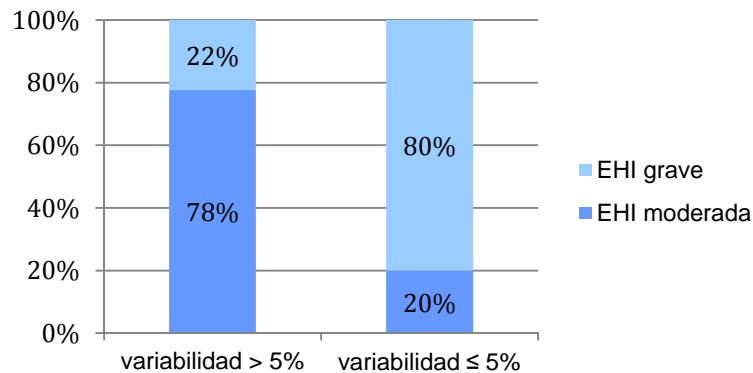
Aun sabiendo de las limitaciones que supone tener solo 36 mediciones en el periodo 0-6 horas, pertenecientes a 7 pacientes del estudio, se ha tratado de predecir el valor de rScO₂ en función del grado de EHI dada la especial importancia del periodo de 0 a 6 horas. Tras realizar el análisis mediante regresión lineal simple se obtuvo esta ecuación: (F (1,34)=6.96 /P=0,0125 /R² ajustado 0.1456)

$$\text{rScO}_2 = 75.88 + 8.17 \times (\text{EHI})$$

Dónde EHI es 0 para la EHI moderada y 1 para la EHI grave.

De esta manera, un paciente con EHI moderada tendrá un valor de rScO₂ en las primeras 6 horas de vida de 75.88% (IC95% 69.59-82.17) y un paciente con EHI grave tendrá un valor de rScO₂ para ese intervalo horario de 84.05% (IC95% 77.75-90.34).

Al analizar y comparar la variabilidad de los valores de rScO₂ en el periodo de monitorización en función de si dicha variabilidad era ≤5% o > 5%, se observó que existe **menor variabilidad de los valores de rScO₂ en aquellos pacientes con EHI grave (p=0,03) (Figura 33).**

Fig. 33 Relación entre la variabilidad de los valores de rScO₂ en ambos grupos de EHI.

4.3.2. El trazado y la presencia de crisis en el aEEG

Trazado de base del aEEG

Al estudiar la relación entre la relación de los valores de rScO₂ distribuidos en los rangos <55, 55-90, >90%, y el patrón de aEEG, se observa que hay una relación entre ambas variables (regresión logística LR 15,27 y p=0,0001). Cuando se analizó en función del tiempo, se encontró una relación significativa en los periodos de 6-24 y de 24-48 horas para los rangos extremos de rScO₂ (ver **Tabla 41**). Es decir, tener valores de rScO₂ < 55 o > 90% se asocia con un mayor riesgo de presentar trazados en el aEEG de brote supresión, continuo de bajo voltaje o plano, respecto a aquellos que presentan valores en el rango de 55-90%.

Tabla 41 ■ Modelo de regresión logística entre los valores de rScO₂ y el trazado patológico.

Intervalo horario	LR/P	Valores rScO ₂ (%)	OR	IC 95%	P
0-6h	-	-	-	-	-
		-	-	-	-
6-24h	LR 15,45 p= 0,001	<55	2,7	1,34-5,52	0,005
		>90	3,1	1,59-6,41	0,001
24-48h	LR 35,32 p= 0,001	<55	2,01	0,69-6,01	0,193
		>90	6,14	3,37-11,64	0,001
48-72h	LR 0,78 p= 0,370	<55	-	-	-
		>90	1,4	0,66-3,03	0,370
72-100h	-	-	-	-	-

Corrigiendo estos resultados en función de los niveles de pCO₂, cifra de Hb y necesidad de soporte con drogas vasoactivas, solo mantiene la significación estadística el grupo con valores de rScO₂ > 90% en el periodo de tiempo de 24 a 48 horas. De manera que a igualdad de Hb, pCO₂ y necesidad de soporte inotrópico, los pacientes con **valores de rScO₂ > 90% en el periodo comprendido entre las 24 y 48 horas tienen un riesgo de presentar aEEG patológico 4,67 veces mayor** (IC95% 1,18-18,4) respecto al grupo de referencia 55-90% (p=0,028).

Crisis eléctricas en el aEEG

Atendiendo a la relación de la rScO₂ y la presencia de crisis eléctricas en el trazado de aEEG también se encuentra una relación ente ambas variables (LR 15,41 y p=0,0001), siendo mayor el riesgo de crisis eléctricas cuando los valores de rScO₂ son extremos en las primeras 72 horas de vida, frente a aquellos valores de INVOS entre 55-90% (**Tabla 42**).

Tabla 42 | Modelo de regresión logística entre los valores de rScO₂ y las crisis eléctricas

Intervalo horario	LR/P	Valores rScO ₂ (%)	OR	IC 95%	P
0-6h	LR 18,26 p=0,001	-	-	-	-
		>90	144,99	7,74-271,5	0,001
6-24h	LR 31,26 p= 0,001	<55	0,22	0,03-1,69	0,146
		>90	7	3,34-14,9	0,001
24-48h	LR 17,6 p= 0,001	<55	16,2	5,14-51,2	0,001
		>90			
48-72h	LR 15 p= 0,001	<55	-	-	-
		>90	6,47	2,7-15,4	0,001
72-100h	-	-	-	-	-

Ajustando los resultados según pCO₂, Hb y necesidad de soporte inotrópico solo se mantuvo la significación estadística en el periodo de tiempo de **6 a 24 horas**, de modo que los pacientes con **valores de rScO₂ > 90% en el intervalo horario presentan un riesgo de sufrir crisis eléctricas, respecto al grupo de referencia, aumentado en 6,14 veces (IC95% 1,26-30)**.

4.3.3. Los valores de ENE en LCR

La determinación del biomarcador de daño enolasa neuronal específica en LCR fue realizada en 15 pacientes. En 13 pacientes se obtuvo una muestra a las 12 horas y en 9 a las 72 horas. Solo 7 pacientes tuvieron dos determinaciones.

No se encuentra correlación significativa entre los valores de ENE y los valores de rScO₂ (rho de Spearman = - 0.14, p=0,71) tomados como variable numérica.

4.3.4. Los hallazgos en la RM

No encontramos asociación entre los valores de rScO₂ categorizados en los tres grupos de rango y los hallazgos en la RM (patológica/normal). Tampoco se encuentra asociación al

realizar el análisis según los intervalos de las horas de vida. Es importante destacar que los RN que fallecen no tienen RM y todos ellos presentan diagnóstico de EHI grave, por lo que este análisis tiene una limitación importante.

En cuanto a la **variabilidad**, sí encontramos una diferencia significativa, al presentar los pacientes con RM patológica menor variabilidad: un 3% vs 14% entre los periodos de 0-6 horas y 6-24 horas ($p=0,04$), respectivamente. No se encuentra esta diferencia en el global de tiempo en función de variabilidad $>5\%$ vs $\leq 5\%$.

4.3.5. La evolución en periodo neonatal: estado neurológico al alta y fallecimiento

Exploración neurológica al alta

De los 23 pacientes incluidos en el estudio disponemos de la exploración al alta en 17 de ellos, pues los 6 pacientes restantes (todos con EHI grave) fallecieron durante el ingreso. De los 17 pacientes, 5 (29%) presentaron una exploración patológica. No se encontró asociación entre los valores de $rScO_2$ y la exploración al alta, al considerar los valores de $rScO_2$ como variable numérica ni categorizando en los rangos < 55 , 55-90 y $>90\%$.

Fallecimiento

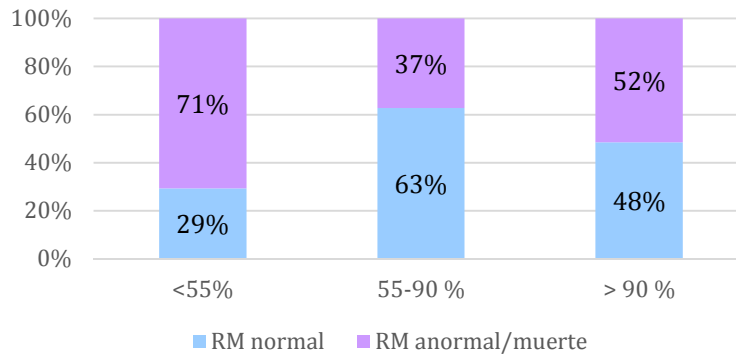
Analizando la relación entre los valores de $rScO_2$ categorizados en los tres grupos y el fallecimiento, no se encontró relación entre ambos ni tampoco al analizarlos por intervalos horarios. Tampoco se encontró ninguna diferencia significativa en la variabilidad entre aquellos pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron.

4.3.6. El desenlace combinado RM patológica y fallecimiento

Se realizó un análisis con la variable $rScO_2$ categorizada en los tres intervalos (<55 , 55-90 y $>90\%$), objetivándose que: A) Con valores de $rScO_2 < 55\%$ hay un riesgo 4 veces mayor de presentar RM patológica y/o fallecer (IC95% 2,3-7,2). B) Con valores de $rScO_2 > 90\%$ hay un incremento del riesgo de 1,8 veces de presentar RM patológica y/o fallecer (IC95% 1,3-2,5) (**Figura 34**). Sin embargo, corrigiendo los resultados en función de la pCO_2 , niveles de Hb y necesidad de soporte inotrópico, solo se mantiene la significación estadística para el grupo con **valores de $rScO_2 > 90\%$, el cual presenta un riesgo aumentado en 4,72 veces** (IC 95% 1,79-

12,46) de presentar RM patológica y/o fallecimiento respecto al grupo de referencia ($p=0,002$).

Fig. 34 | Relación entre los rangos de rScO₂ y el desenlace RM patológica y/o fallecimiento



Realizando el análisis por intervalos horarios, se encontró que los rangos de rScO₂ < 55 y > 90% se asocian a distintas horas con un mayor riesgo de RM patológica y/o fallecimiento. Las OR (IC95%) se señalan en la **Tabla 43**.

Tabla 43 | Modelo de regresión logística entre los valores de rScO₂ y el desenlace fallecimiento y/o RM patológica

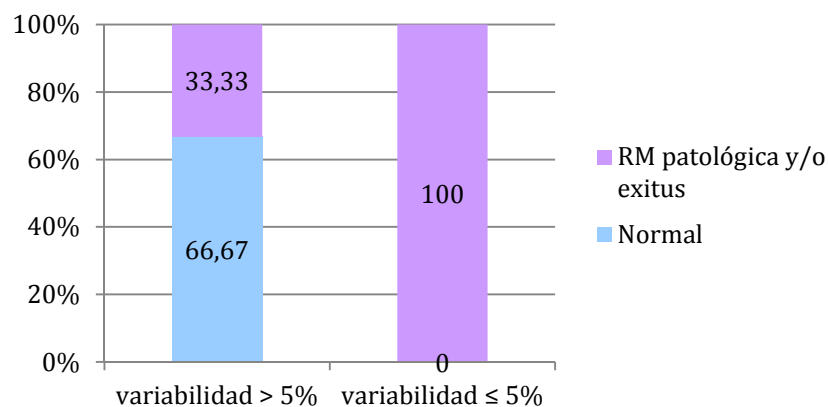
Intervalo horario	LR/P	Valores rScO ₂	OR	IC 95%	P
0-6h	LR 5,31 p= 0,002	<55%	-	-	-
		>90%	10	1,03-97,5	0,048
6-24h	LR 15,45 p= 0,001	<55%	3,81	1,83-7,93	0,001
		>90%	1,85	0,94-3,66	0,076
24-48h	LR 17,89 p= 0,001	<55%	7,8	2,20-27,60	0,001
		>90%	1,94	1,09-3,44	0,024
48-72h	LR 2,5 p= 0,110	<55%	-	-	-
		>90%	1,69	0,89-3,20	0,110
72-100h	LR 0,25 p= 0,610	<55%	-	-	-
		>90%	1,25	0,53-2,96	0,620

Resultados

No obstante, al corregir los resultados en función de la $p\text{CO}_2$, la Hb y la necesidad de drogas vasoactivas, solo se mantiene la significación estadística para el intervalo de tiempo entre las **24-48 horas** cuando los pacientes con **valores de $r\text{ScO}_2 > 90\%$ tienen un riesgo aumentado en 6,98 veces más alto de presentar RM patológica y/o fallecimiento** respecto al grupo de referencia ($p=0,015$) con un IC 95% 1,46-33,5. Dicha diferencia no se mantiene para los valores de $r\text{ScO}_2 < 55\%$.

En función de si existe variabilidad $> 0 \leq 5\%$, sí se observa una diferencia significativa ($p=0,014$), presentando **menor variabilidad el grupo RM patológica y/o exitus (Figura 35)** de manera global. Por periodos de tiempo los pacientes del grupo RM patológica y/o exitus presentaron menor variabilidad entre los periodos de tiempo de 0-6 y 6-24 horas 3% vs 14% ($p=0,03$).

Fig. 35 | Relación entre la variabilidad $r\text{ScO}_2$ y RM patológica y/o fallecimiento



4.4. Valores de $r\text{ScO}_2$ (INVOS) en relación con otras variables de la homeostasis corporal que pueden influir en la hemodinámica cerebral

Con el fin de analizar la relación de los valores de $r\text{ScO}_2$ y otras variables de estabilidad homeostática que pueden influir en los mismos, se examinó una serie de variables como el pH, la $p\text{CO}_2$, la TA, los niveles de hemoglobina, la necesidad de concentrado de hematíes, etc. Aunque el número de pacientes fue pequeño, el objetivo de este análisis fue detectar si alguna de

estas variables podía reflejar indirectamente el estado del RN, para así poder incluir dicha variable en un modelo predictivo de gravedad evolutiva de la EHI tras analizar todos los datos.

En la **Tabla 44** se muestra la correlación de los valores de rScO₂ y otras variables relacionadas con la situación de homeostasis corporal. En la gran mayoría, a pesar de encontrar una significación estadística ($p < 0,001$), la correlación es muy débil (Rho Spearman $< 0,3$). En los siguientes apartados se detalla alguna de ellas con especial relevancia para la oxigenación o hemodinámica cerebral. En el anexo 7.1 se detallan los resultados del resto de variables analizadas.

Tabla 44 | Correlación entre rScO₂ y otras variables de homeostasis corporal

	N medic	Mediana (min;máx)	P ₂₅	P ₇₅	Rho Spearman	P
pH	384	7,28 (6,68-7,52)	7,19	7,34	0,03	0,570
pCO ₂ (mmHg)	382	44 (17-119)	38	52	0,167	0,004
paO ₂ (mmHg)	193	51 (15-159)	42	68		0,220
SatO ₂ (%)	1814	96 (70-100)	93	99	0,147	0,001
Hb (g/dl)	327	14,6 (6,2-22,5)	11,8	17,1	0,29	0,001
Lactato (mmol/L)	375	3,8 (0,5-20)	1,7	8,6	-0,28	0,001
Glucemia (mg/dl)	357	102 (3-459)	75	146	-0,125	0,003
FC (lpm)	1810	119 (61-200)	104	134	0,25	0,001
TA sistólica (mmHg)	1538	65 (27-105)	58	72	-0,01	0,660
TA diastólica (mmHg)	1536	41 (13-79)	35	48	0,05	0,037
TA media (mmHg)	1536	51 (24-77)	45	58	-0,012	0,660
T ^a central (rectal) ^o C	1641	33,1 (28,9;38)	32,8	33,7	0,15	0,001

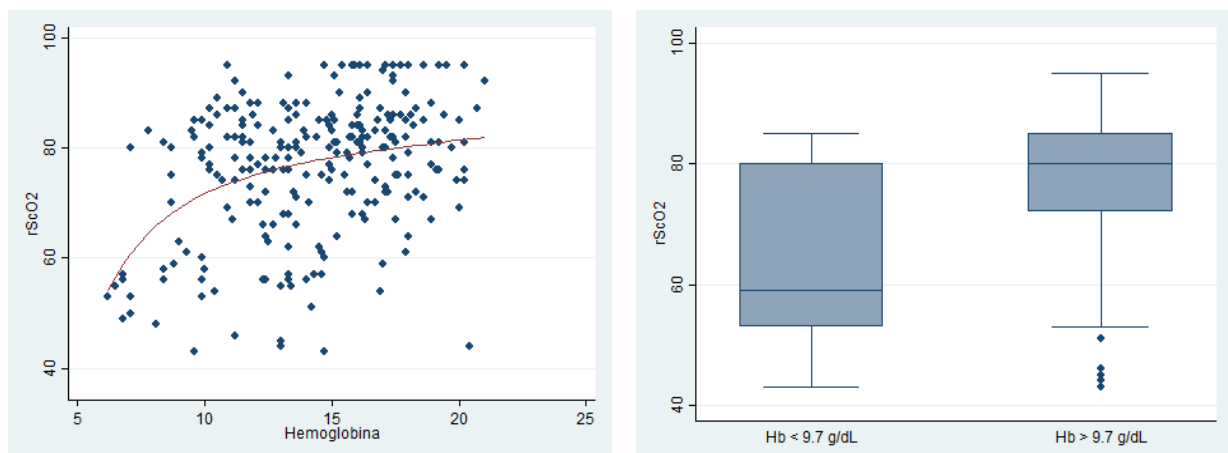
Relación de la rScO₂ con los niveles de hemoglobina (Hb)

Los valores mediana de Hb en nuestra población fueron de 14,6 g/dl (mín 6,2- máx 22,5). Atendiendo al gráfico de nube de puntos de la Hb se objetiva mayor pendiente de la curva para cifras de Hb inferiores a 10 g/dl (**Figura 36a**). Tomando como punto de corte el valor de Hb de 9,7g/dl (referido en la literatura) se observa una correlación moderada entre cifras de Hb <9.7g/dl y los valores de rScO₂ (rho de Spearman 0,48 $p=0,0194$), de forma que **a valores bajos de Hb se observan valores bajos de rScO₂** y a la inversa. Podemos predecir los niveles de rScO₂ en función de la cifra de Hb cuando esta sea inferior a 9.7g/dl. Esta ecuación se obtiene tras realizar el análisis mediante regresión lineal simple (F (1,21)=4.74 /P=0,041 /R² ajustado 0.145).

$$rScO_2 = 21,26 + 5,23 * Hb; IC95\% \text{ del coeficiente } \beta (0.23-10.35)$$

Los valores de rScO₂ para niveles de Hb < 9,7g/dl con 13 determinaciones presentan una mediana de 56 (min43-max80/p25: 53-p75: 59), inferior a lo observado en las 130 determinaciones con Hb ≥ 9,7g/dl con una mediana de 78,5 (min 43-max95/p25: 70-p75: 85), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0001$) (**Figura 36b**).

Fig 36 a y b | Relación de los valores de rScO₂ con la Hb (izquierda) y tomando como punto de corte 9,7 g/dl (derecha)



Relación de los valores de rScO₂ con la necesidad de transfusión de concentrado de hematíes

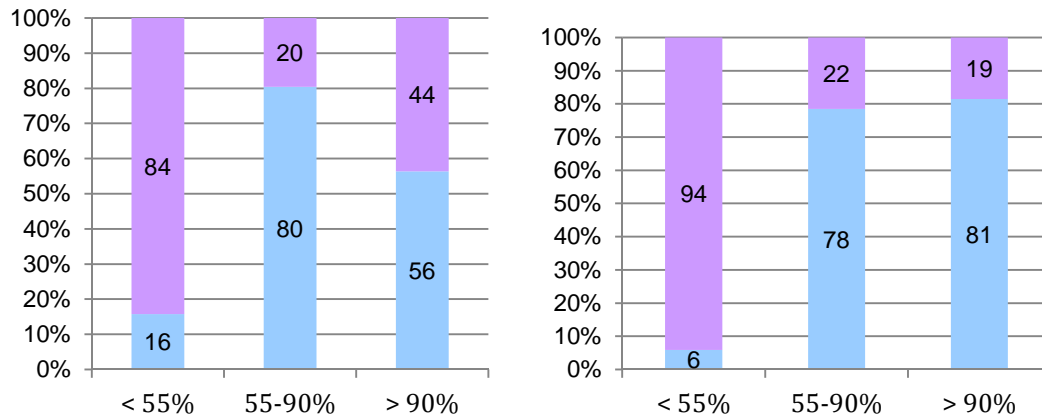
Durante el periodo de estudio, 9 (39%) de los 23 pacientes requirieron transfusión de CH al menos en una ocasión durante las primeras 100 horas de vida.

En la **Tabla 45**, se aprecia una relación significativa entre los valores de rScO₂ y la necesidad de transfusión de hematíes (regresión logística LR 168,24 y $p=0,001$), en la que en los periodos de 6-24 y de 24-48 h, los pacientes con valores de rScO₂ <55% presentaron un riesgo 22 y 58 veces mayor, respectivamente, de precisar transfusión de CH respecto al grupo con valores de rScO₂ entre 55-90% (**Figura 37**).

Tabla 45 | Modelo de regresión logística entre los valores de rScO₂ y la transfusión de CH

Intervalo horario	LR/P	Valores rScO ₂	OR	IC 95%	P
0-6h	-	-	-	-	-
		-	-	-	-
6-24h	LR 64,84 p= 0,0001	<55%	21,90	8,65-55,42	0,001
		>90%	3,12	1,56-6,45	0,001
24-48h	LR 40,88 p= 0,0001	<55%	58,29	7,62-445,96	0,001
		>90%	0,83	0,4-1,79	0,611
48-72h	LR 10,94 p= 0,009	<55%	1	-	-
		>90%	0,1	0,01-0,736	0,024
72-100h	-	-	-	-	-
		-	-	-	-

Fig. 37 | Relación de los niveles de $rScO_2$ con la transfusión de CH en el intervalo de 6 a 24 h (izquierda) y 24 a 48 h (derecha). En azul claro se muestra el grupo que NO recibe CH.

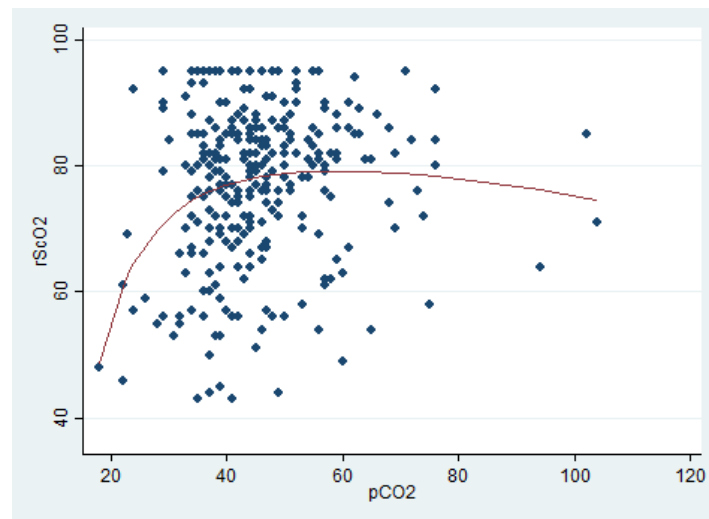


Relación de los valores de $rScO_2$ con los niveles de pCO_2 en sangre

Los valores mediana de pCO_2 en nuestra muestra fueron de 44 mmHg (mín 17- máx 119). Como se observa en la nube de puntos que refleja la relación entre estas dos variables, parece existir mayor pendiente de la curva para valores de pCO_2 inferiores a 35-40 mmHg (**Figura 38**).

De esta forma, teniendo en cuenta los valores de $pCO_2 < 35$ mmHg, se observa una correlación positiva moderada entre ambas variables (rho de Spearman 0.39 y $p=0.023$), de modo que **a medida que desciende la pCO_2 también disminuye la $rScO_2$ y viceversa**. Con los datos de nuestra muestra se obtiene un modelo significativo ($F(1,32)=5.42$ / $P=0,026$ / R^2 ajustado 0.118) por el que podemos predecir el valor de $rScO_2$ en función de los niveles de pCO_2 (siempre que estos sean inferiores a 35mmHg).

$$rScO_2 = 32.16 + 1.3 \times pCO_2; \text{ IC } 95\% \text{ del coeficiente } \beta (0,16-2.43)$$

Fig. 38 | Relación de los valores de $rScO_2$ con la pCO_2 ***Relación de los valores de $rScO_2$ con la necesidad de soporte inotrópico***

Observamos una asociación significativa entre estas dos variables en el intervalo temporal de 6 a 24 horas, cuando los pacientes con valores de $rScO_2 < 55\%$ presentan un riesgo aumentado en 4,25 veces de precisar soporte con drogas vasoactivas, respecto al grupo de referencia (55-90%) ([Tabla 46](#)).

Tabla 46 | Modelo de regresión logística entre los valores de rScO₂ y el soporte con drogas vasoactivas

Intervalo horario	LR/P	Valores rScO ₂ (%)	OR	IC 95%	P
0-6h	-	-	-	-	-
6-24h	LR 11,45 P = 0,003	<55	4,25	1,6 - 11,3	0,004
		>90	1,45	0,973 - 3,0	0,318
24-48h	LR 1,26 P=0,26	<55			
		>90	0,69	0,37 - 1,3	0,253
48-72h	LR 3,7 P= 0,054	<55			
		>90	2,37	0,9 - 6,21	0,079
72-96h	LR 0,038 P=0,054	<55			
		>90	0,70	0,32 - 1,8	0,550

4.5. Valor pronóstico de la rScO₂

Teniendo en cuenta las distintas variables, se ha realizado un estudio de regresión logística multivariante, con objeto de obtener un modelo predictivo de RM patológica y/o fallecimiento.

Se ha realizado, mediante el procedimiento de todas las posibles ecuaciones, un modelo de regresión logística con fines predictivos que incluya como variables predictivas la graduación clínica de la EHI (moderada o grave), el trazado del aEEG (normal o patológico) y los valores de rScO₂. La elección de estas variables se ha realizado sobre la base de la justificación teórica (estudios publicados que valoren la influencia de determinadas variables y su relación con la rScO₂, en el pronóstico de RN con EHI, y los hallazgos más relevantes en el estudio bivariante de rScO₂) y la relevancia práctica y teniendo en cuenta el tamaño muestral de nuestro estudio. Dada la influencia de la pCO₂ y los valores de Hb sobre los valores de rScO₂, se decidió incluir estas dos variables en el modelo, para valorar su papel como variables de confusión o modificadoras del efecto.

El método de todas las posibles ecuaciones consiste en estimar todos los subconjuntos posibles, de tal manera que podamos seleccionar la mejor ecuación predictiva de RM patológico y/o muerte. Los modelos obtenidos mediante este procedimiento se han ordenado de menor a mayor, en función del índice de información de Akaike (AIC) y del criterio de información bayesiana o criterio de Schwarz (BIC). Estos índices de bondad de ajuste son útiles en modelos no lineales y tienen la ventaja de tomar en consideración el número de parámetros del modelo. En AIC y BIC, un mayor valor indica un peor ajuste, por tanto el mejor modelo es el que tenga valores menores. Se han eliminado aquellos con sensibilidad y/o especificidad menor o igual al 50% y aquellos modelos con mal ajuste según Hosmer-Lemeshow (con el valor p del estadístico de ajuste de Hosmer-Lemeshow (pfitHL) < 0,05).

Así, de los mejores modelos jerárquicos predictivos de RM patológica y/o fallecimiento se ha seleccionado el modelo que incluye las tres variables de interés cuya significación global basada en la prueba de la razón de verosimilitud (LR) es $p=0.001$. Se han estimado los siguientes índices de bondad de ajuste.

Tabla 47 | Índices de bondad de ajuste del modelo seleccionado

LR	p	pseudoR ²	AIC	BIC	ABC	Sensibilidad	Especificidad	pfitHL
66,86	0,0001	0,29	254,1	275,5.	0,849	60,9	85,2	0,637

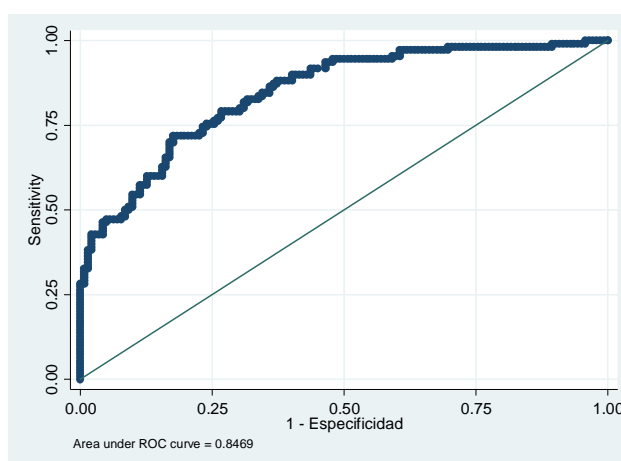
LR: razón de verosimilitud; p = significación global del modelo. AIC= índice de información de Akaike; BIC= criterio de información bayesiana o criterio de Schwarz; ABC: área bajo la curva; pfitHL= estadístico de ajuste de Hosmer-Lemeshow (pfitHL)

Se ha valorado el modelo de manera global, cuya ABC se puede ver representada gráficamente en la (Figura 39) y por intervalos horarios, obteniéndose los siguientes índices de precisión diagnóstica (Tabla 48):

Tabla 48 Índices de precisión diagnóstica del modelo seleccionado

Intervalo estudiado	S	E	VPP	VPN	ABC	IC 95% ABC
0-100 h	59,15	86,73	76,6	74,56	0,85	0,79-0,89
0-6 h	80	75	66,7	85,7	0,62	0,55-0,69
6-24 h	78,3	84	81,8	80,8	0,76	0,70-0,82
24-48 h	73,7	70	70	73,7	0,83	0,77-0,88

ABC: área bajo la curva. E: especificidad. h: horas. S: sensibilidad. VPN: valor predictivo negativo. VPP: valor predictivo positivo.

Fig. 39 Área bajo la curva para el modelo que incluye la gravedad de la EHI, el trazado del aEEG, los valores de rScO₂, pCO₂ y Hb durante el periodo completo de monitorización

Obtenemos un modelo significativo y válido, que podría ser el punto de partida para establecer los diferentes riesgos relativos asociados a determinados patrones de las variables incluidas en el mismo.

5. Discusión

5. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio sugieren que la oximetría cerebral es una herramienta útil para estimar la gravedad de la afectación neurológica en la encefalopatía hipóxico-isquémica del paciente neonatal con EG \geq 35 semanas, sometido a tratamiento con hipotermia terapéutica.

5.1. Características generales de la población de estudio

Aunque la recogida de datos de este trabajo ha sido retrospectiva, debemos destacar que la monitorización y tratamiento de los RN con EHI en nuestra Unidad sigue un protocolo específico. Los RN con EHI se manejan de acuerdo a un protocolo que tiene sistematizadas las acciones y los estudios complementarios a realizar en todos los niños con EHI (**Figura 20** en el apartado de metodología). Además, las Comunidades Autónomas de Castilla y León y la Rioja forman parte de un protocolo de vigilancia específico coordinado entre hospitales emisores y receptores para los RN con agresión hipóxico-isquémica perinatal (programa ARAHIP) (32). Por ello el registro de variables en todos los niños es bastante homogéneo, reduciendo así las limitaciones inherentes a los estudios retrospectivos.

De los 23 pacientes incluidos en nuestro estudio un 65% presentaron EHI moderada y el resto (35%) grave, distribución similar a la encontrada en otros estudios (32, 187, 188). Aunque hubiera sido interesante disponer de una cohorte de RN con EHI leve, se excluyó este grupo de niños, dado que los RN con EHI leve no presentan actualmente indicación de tratamiento con HT a diferencia de aquellos con EHI moderada o grave (39, 50, 189, 190).

Por otro lado, dado que los valores de rScO₂ pueden verse alterados por la edad gestacional, siendo más elevados cuanto más prematuros (113), es importante destacar que solo dos pacientes de los 23 incluidos eran prematuros casi a término, uno de 35 semanas y otro de 36. Desde la generalización de la HT, en el momento actual, cada vez más grupos incluyen pacientes de menor edad gestacional que la indicada inicialmente en los primeros ensayos clínicos (32, 33, 191, 192). En nuestro estudio no hubo diferencias en la edad gestacional entre el grupo de pacientes con EHI grave y el de moderada. Así mismo tampoco encontramos

diferencias en el peso al nacimiento ni en el sexo. Aunque se observó una diferencia en la talla entre ambos grupos, dicho hallazgo no tiene relevancia clínica para los resultados expuestos en este estudio.

Un dato también interesante es que los RN remitidos de otros centros para tratamiento con HT, tenían con más frecuencia EHI grave (62%) que los nacidos intramuros (38%), sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística. Aunque no se ha referido en la **Tabla 32**, el 100% de los niños atendidos extramuros en el primer año del estudio tuvieron EHI grave, disminuyendo al 33% al año siguiente. Esto es debido a que los RN con EHI moderada pueden ser más difíciles de detectar si se carece de experiencia y, además, el proceso inherente a todo aprendizaje conlleva que inicialmente se detecten solo los casos más graves. La única implicación de este dato para nuestro estudio es que los RN con EHI grave tuvieron menos horas de monitorización con INVOS en las primeras horas de vida, hasta que llegaban a nuestro hospital. De ahí que el porcentaje de mediciones en las primeras 6 horas de vida fue escaso, especialmente en aquellos con EHI grave.

Las variables perinatales estudiadas mostraron una aparente mayor gravedad en el grupo con EHI grave. Dato esperable y que concuerda con lo referido en la literatura (31), solo encontramos diferencias estadísticamente significativas en el test de Apgar al minuto y a los 5 minutos. El escaso número de pacientes en cada grupo (8 con EHI grave y 15 con EHI moderada), limita encontrar diferencias en otras variables como en el Apgar a los 10 minutos o la necesidad de reanimación profunda. Que la ausencia de diferencia estadística se trata de un error β es apoyado por la tendencia observada. Es interesante destacar que no encontramos diferencia en la incidencia de corioamnionitis, por cuanto la presencia de la misma se ha relacionado con valores más bajos de rScO₂ al nacimiento en pacientes prematuros (169).

5.2. Características en relación con la afectación neurológica y multisistémica

En cuanto a la evolución de la afectación neurológica, como era de esperar, los pacientes con EHI grave presentaron datos de mayor gravedad: mayor frecuencia y número de crisis clínicas y eléctricas, así como una mayor proporción de trazado patológico en el aEEG (55, 61, 66, 193). También en este grupo, los valores de ENE fueron más altos a las 12 horas, no

pudiendo realizarse comparación a las 72 horas por el escaso número de muestras obtenidas. Además de la alta morbilidad neurológica en los pacientes con EHI grave, la mortalidad en este grupo fue de un 75% (6/8 pacientes), frente a ningún fallecido entre los casos de EHI moderada (36).

De los 20 pacientes con registro de aEEG en las primeras 6 horas de vida, 12 tuvieron trazado "normal"; de ellos solo un niño con diagnóstico de EHI grave tuvo un trazado de aEEG normal, el resto eran pacientes con EHI moderada. Debemos recordar que en la clasificación de trazado normal se incluye el trazado continuo y el discontinuo. Este último no es estrictamente normal pero se debe diferenciar claramente del resto de trazados patológicos, ya que estos últimos (brote supresión, continuo de bajo voltaje y plano) se asocian a evolución adversa (64). Por otro lado, el diagnóstico de encefalopatía es clínico y no requiere el criterio del trazado en el aEEG. Este ayuda y aporta información, pero si se objetiva claramente una capacidad para despertar disminuida y/o para mantener la alerta (letargia-estupor-coma), el diagnóstico es de EHI significativa (moderada-grave) y debe iniciarse tratamiento con HT. Aunque cabe la posibilidad de errores en la clasificación de la EHI, creemos que este riesgo se ha minimizado en nuestro estudio por: a) ser un estudio realizado en un único centro, b) utilizar todo el grupo la misma escala de valoración de la EHI y haber recibido entrenamiento en el examen clínico neurológico, c) contar con un investigador con entrenamiento en neurología neonatal que evaluó a todos los neonatos incluidos en este estudio (salvo a uno) en las primeras 6 horas.

De igual forma, la clasificación del trazado y crisis en el aEEG fue realizada por dos personas de forma ciega, una de ellas experta en el reconocimiento de trazados y crisis en aEEG.

Los **valores de enolasa en LCR** son acordes con la literatura; los RN con EHI grave tuvieron niveles más elevados (81, 82). Nuestro estudio no posibilita conocer la cinética de este biomarcador, ya que solo 7 de los 23 pacientes incluidos tuvieron dos determinaciones (12 y 72 horas); uno solo en el grupo de EHI grave. La no disponibilidad en todos los pacientes de dos determinaciones, como establecía el protocolo de estudio, se debe a que estos pacientes muchas veces están graves, con plaquetopenia y coagulopatía, lo que imposibilita hacer la punción lumbar, y porque algunos niños fallecen antes del momento establecido para su realización. En nuestro estudio 4 de los 6 niños fallecidos lo hicieron antes de las 72 horas de vida.

Por este mismo motivo, no fue posible disponer de **RM** en todos los pacientes. Aunque podría realizarse una RM precoz en los 3 primeros días de vida, en nuestra Unidad no utilizamos de forma sistemática la RM para la toma de decisiones relativas a la reorientación del esfuerzo terapéutico. Siendo así, no tiene sentido realizar una RM tan precoz en un RN muchas veces inestable y preferimos realizar solo una RM entre los 10 y 14 días de vida, que es el "patrón oro" para establecer la extensión y gravedad del daño cerebral H-I. El menor número de RM en el grupo de RN con EHI grave (6 de 8) debido a su fallecimiento, respecto al grupo con EHI moderada (todos tienen RM) impidió intentar encontrar diferencias entre los dos grupos de gravedad de EHI teniendo como desenlace los hallazgos en la RM.

En cuanto a la exploración neurológica al alta, sucede lo mismo que para la RM, pues tan solo 2 de los 8 niños con EHI grave sobrevivieron. Ello impide comparar esta variable entre ambos grupos de gravedad. No obstante, aunque la población incluida en ambas cohortes de gravedad es pequeña, debe tenerse en cuenta que nuestro estudio ni perseguía comparar los grupos de gravedad de EHI en función de estos marcadores bioquímicos, de imagen o clínicos, ni estaba diseñado para ello.

En cuanto a la **repercusión sistémica de la agresión hipóxico-isquémica**, el 87% de los pacientes presentan afectación significativa (moderada, grave o extrema), siendo las más frecuentes a nivel cardiovascular y pulmonar, con un 83 y 78% de los pacientes afectados respectivamente. Aunque la diferencia en función del grado de EHI fue solo significativa para la afectación gastrointestinal, que apareció con más frecuencia en los niños con EHI grave, la tendencia a mayor afectación, tanto global como por sistemas, está presente sin llegar a la significación estadística, posiblemente debido al bajo tamaño muestral (error β).

5.3. Valores y tendencia de la oximetría cerebral con el monitor INVOS. Fortalezas y debilidades

Se obtuvo un total de 1654 determinaciones horarias de rScO₂ desde las 0 a las 100 horas de vida, abarcando el periodo desde el ingreso del paciente hasta 12 horas después de finalizar el tratamiento con HT. Debido a que la recogida de datos no fue prospectiva, no fue posible

disponer de los registros de los valores de rScO₂ que emite el INVOS cada 0,5 segundos y, con ello, un área bajo la curva, que hubiera permitido conocer mejor los valores de rScO₂ en un periodo de tiempo determinado. Sin embargo, el dispositivo INVOS no almacena más de 24 horas de grabación en el disco interno, regrabando sobre los datos anteriores cuando llega al límite de la capacidad. Los datos se obtuvieron desde la historia clínica dónde se anotan sistemáticamente los valores de forma horaria, lo que podría haber condicionado un registro de valores más inexactos, por no ser promediados. Otros autores cuando consideran los valores de rScO₂ de forma numérica, analizan más medidas que en nuestro estudio para establecer el valor basal. Baste como ejemplo el estudio canadiense de Shuo Peng (146), en el que para obtener el valor horario de rScO₂ toman la mediana de todas las medidas realizadas por el dispositivo media hora antes y media después de esa hora, lo que supone una fuente de 7200 mediciones para establecer ese valor.

En cualquier caso, y aún siendo conscientes de esta limitación, la **categorización de los valores de rScO₂** en rangos que permitan diferenciar situaciones extremas de otros valores más centrales, pensamos que es una estrategia correcta y de hecho lo consideramos una fortaleza del estudio. La mayoría de los trabajos publicados relacionan los valores numéricos de rScO₂ con el neurodesarrollo (141, 143, 145, 146). Pero en nuestra opinión no es tan relevante si un valor de rScO₂ de 75% está más asociado a discapacidad que un valor de 69%. En la práctica clínica, y ese fue el objetivo principal que motivó este trabajo, necesitamos conocer si los valores extremos que persisten en el tiempo en un RN con EHI, nos están alertando de un mayor daño cerebral y un mayor riesgo a largo plazo de discapacidad. La mayoría de dispositivos que utilizan la espectroscopia de resolución espacial tienen la limitación de la variabilidad inherente al propio dispositivo, a la localización del sensor y a las características del tejido subyacente. Por ello, son realmente monitores de tendencias. Debido a esto, en este estudio hemos utilizado la categorización del INVOS a partir de: 1) rangos de valores con puntos de corte en valores extremos (<55 y >90%) y 2) el análisis por intervalos horarios. Creemos que esta estrategia permite analizar los objetivos planteados en esta investigación.

En nuestro estudio se utilizó en todos los casos el sensor neonatal y nunca el de adultos, y en todos los casos en la región frontal, sin poder asegurar que siempre fuera en el lado izquierdo. En un trabajo en pacientes prematuros, se han señalado ligeras variaciones, según el lugar de colocación (179). No obstante, creemos que la posibilidad de haber tomado mediciones

en los rangos extremos (< 55 o > 90%) de forma errónea en algún niño por esta razón es tan baja que no merece consideración. Además cuando los valores de rScO₂ se observaban en estos rangos patológicos, es práctica clínica habitual cambiar el sensor. En cuanto a la posible influencia del color de la piel (122) en la medición de la oximetría cerebral, solo uno de nuestros pacientes era de raza negra. La influencia de la luz ambiental sobre la medición NIRS no se controló, ya que se trató de un estudio retrospectivo, pero en el cuidado habitual del RN, evitamos la aplicación de luz directa para evitar discomfort.

La interpretación de los valores extremadamente bajos (< 55%) resulta difícil. Es probable que expresen una insuficiente llegada de oxígeno al cerebro, si bien también podrían expresar una extracción muy alta del oxígeno que llega, o bien una combinación de ambos. De hecho, hemos encontrado una asociación entre la necesidad de fármacos inotropos y valores de rScO₂ < 55% en las primeras horas de vida, si bien, esto no es así en el caso de otras variables que podrían reflejar problemas hemodinámicos, como la gravedad de la afectación cardiovascular o la TA. En cualquier caso, no debemos olvidar que el número de mediciones de rScO₂ < 55 fue solo del 3% (49 medidas), por lo que su relevancia sobre el total de 1654 mediciones es baja. Por otro lado, mediciones puntuales < 55% también podrían estar en relación con episodios de hipoxia transitorios, coincidiendo con maniobras de aspirado endotraqueal o empeoramientos muy puntuales, debidos a la inestabilidad del paciente. Sin embargo, solo 2/49 mediciones se acompañan de una SatO₂ < 85% y 8/49 tienen SatO₂ 85-92%, mientras que el resto muestran SatO₂ más elevadas con valores de rScO₂ < 55%. El mismo razonamiento podría darse para episodios muy puntuales de hipotensión, pero solo 4/49 mediciones de TAM son < 35 mmHg y otras 4/49 están entre 35-40 mmHg. El resto de registros de rScO₂ < 55% se acompaña de valores de TAM > 40 mmHg. No obstante, observamos que varias de las mediciones bajas (19/49) se asociaron con valores de Hb inferiores a 10g/dl y 8/49 corresponden a niveles de pCO₂ < 40 mmHg. Estas dos variables Hb y pCO₂ tienen una repercusión importante sobre el aporte de oxígeno a los tejidos y en la vascularización cerebral. Se ha descrito en la literatura que valores bajos de Hb y pCO₂ conllevan un descenso de los valores de oximetría cerebral (155, 162, 194). Nuestros datos ilustran lo importante que es corregir los resultados obtenidos de los valores de rScO₂ por los niveles de Hb y pCO₂, como se verá más adelante.

En cuanto a los valores extremadamente elevados (> 90%), podrían traducir una extracción muy pobre del oxígeno que llega al cerebro, en parte por un daño neural importante con daño-disfunción mitocondrial y en parte por el propio tratamiento con hipotermia, que busca disminuir el metabolismo celular neuronal (145). Aunque inicialmente se hicieron algunos análisis con el valor de corte de 85%, no se encontraron diferencias y se exploró si con valores más extremos los resultados eran diferentes.

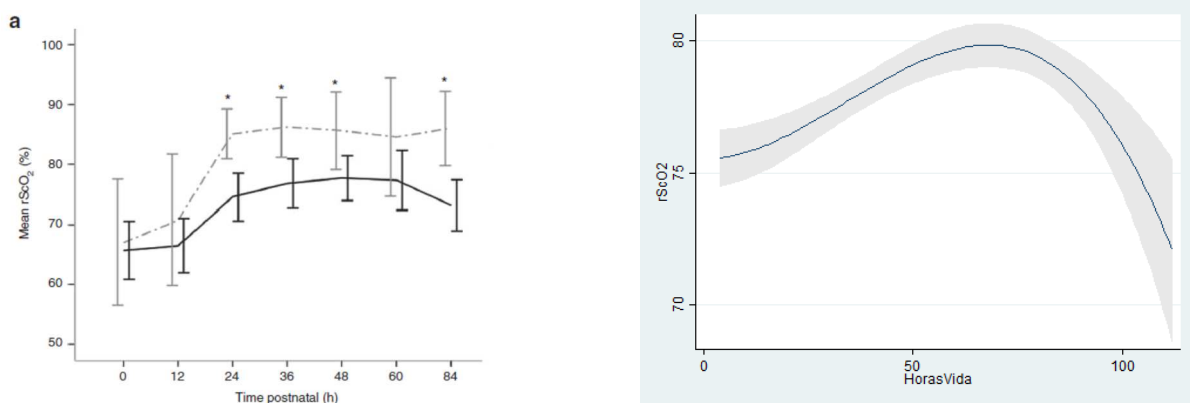
Finalmente, se ha analizado la **variabilidad de los valores de rScO₂**, dado que la ausencia de variabilidad podría expresar una insuficiente extracción de oxígeno por parte del tejido cerebral, especialmente en los valores elevados. Como se ha dicho, el INVOS es un monitor de tendencias y los valores pueden estar sujetos a variaciones por muchas razones, por lo que analizar las variaciones en el tiempo de los valores de rScO₂ es una estrategia pertinente a los objetivos planteados en nuestro estudio.

El análisis de la distribución hora a hora de los valores de rScO₂ mostró cómo estos valores sufren un ascenso más marcado en las primeras 48 horas, pero este ascenso progresivo continúa hasta aproximadamente las 72 horas de vida cuando, coincidiendo con el inicio de la fase de recalentamiento, comienzan a descender, situándose en una mediana de 79% con un intervalo intercuartil (25-75) 74-83%. Es escasa la información en la literatura respecto a la evolución de los valores de rScO₂ medidos mediante la utilización de NIRS en pacientes con EHI tratados con HT. Prácticamente ninguno de los estudios publicados hasta la fecha ofrece una descripción de la evolución de dichos valores en el global de los pacientes a lo largo del tiempo, ya que dividen a los niños en función de su evolución neurológica, favorable o adversa, y analizan la evolución de la rScO₂ según el desenlace. En cualquier caso, varios de estos estudios muestran una tendencia de los valores de rScO₂ a aumentar a lo largo del tiempo, siendo este aumento más llamativo en las primeras 24-48 horas. Hallazgos acordes con lo observado en nuestra población (143, 146) (**Figura 40 a y b**).

En un estudio (182) sobre una cohorte pequeña, de tan solo 7 pacientes con EHI tratados con HT, se observó un aumento de los valores de rScO₂ del primer al segundo día de vida en todos los pacientes. Estos hallazgos son similares a lo observado en nuestro estudio en este intervalo horario. En el estudio de Toet et al (142) en pacientes con EHI no sometidos a HT observan esta tendencia a aumentar los valores de rScO₂ a partir de las 24 horas de vida, especialmente en aquellos pacientes con daño neurológico más severo. En este estudio dicha

observación se atribuye a varias causas, por un lado a la vasodilatación arterial que acontece en este tipo de pacientes y por otro al menor consumo de oxígeno cerebral, como consecuencia de la muerte neuronal durante el fallo energético secundario. Los estudios realizados en RNT sanos no reflejan este patrón ascendente a lo largo de las primeras 24-72 horas. Bernal et al (109) observan una tendencia a disminuir los valores de rScO₂ a lo largo de las primeras 120 horas de vida, mientras que Bailey et al (112) no encuentran diferencias en los valores de rScO₂ entre el primer y segundo día de vida.

Fig. 40 a y b | Relación de los niveles de rScO₂ en función del tiempo: a) extraído de Lemmers et al (143) (INVOS) y b) evolución rScO₂ en nuestra población



La mayoría de valores de rScO₂ se mantuvieron dentro del rango descrito más comúnmente en la literatura como **normalidad para el INVOS 5100C, que se sitúa entre 55 y 85%** (90, 115, 143). Aunque conocer los valores que indican normalidad es un punto clave en la monitorización con INVOS, la evidencia disponible es insuficiente y se desconoce qué valores de rScO₂ constituyen el rango de la normalidad. En la **Tabla 17** se muestran estudios sobre los valores de normalidad publicados para el dispositivo INVOS.

Tabla 17 | Valores rSO₂ en el neonato a término

Estudio	Metodología	Resultados																																																							
Bernal N (109)	INVOS 5100 B, sensor pediátrico. rScO ₂ y rSrO ₂ en 26 RN sanos en primeros ddv.	rScO ₂ de 76,8 ± 8,5 % con una variación entre pacientes de ± 6,3% e intrapaciente ± 6,1%. rSrO ₂ de 86,8 ± 8,1% con una variación entre pacientes ± 5,8% e intrapaciente ± 5,9%. Valores más altos en primeras horas de vida que descienden progresivamente.																																																							
Pichler G (110)	INVOS sensor neonatal 381 RN sanos durante la transición postnacimiento.	rScO ₂ : 2 min: 41% (23-64); 5 min: 68% (45-85); 10 min: 79%(65-90); 15 min: 77 %(63-89).																																																							
Tina LG (111)	INVOS 5100. 32 RN de 38-41s en primeras 6 hdv.	rScO ₂ : 72% (64-79) cFTOE: 0,14 (0,07-0,15)																																																							
Bailey SM (112)	INVOS 5100C. rScO ₂ , rSrO ₂ y rSsO ₂ en 38 RNT, sanos de 8 a 48 horas.	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 ddv</th> <th>2 ddv</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>rScO₂ mediana (P25;P75)</td> <td>78 (72-84)</td> <td>78 (73-82)</td> </tr> <tr> <td>rSrO₂ mediana (P25;P75)</td> <td>94 (91-95)</td> <td>91 (85-94)</td> </tr> <tr> <td>rSsO₂ mediana (P25;P75)</td> <td>69 (61-78)</td> <td>78 (67-85)</td> </tr> </tbody> </table>		1 ddv	2 ddv	rScO ₂ mediana (P25;P75)	78 (72-84)	78 (73-82)	rSrO ₂ mediana (P25;P75)	94 (91-95)	91 (85-94)	rSsO ₂ mediana (P25;P75)	69 (61-78)	78 (67-85)																																											
	1 ddv	2 ddv																																																							
rScO ₂ mediana (P25;P75)	78 (72-84)	78 (73-82)																																																							
rSrO ₂ mediana (P25;P75)	94 (91-95)	91 (85-94)																																																							
rSsO ₂ mediana (P25;P75)	69 (61-78)	78 (67-85)																																																							
Tina LG (113)	Neonatos a término y pretérmino sanos, 6 primeras hdv.	<p>Mayor rScO₂ cuanto menor EG. Valores más altos para nacidos por cesárea. Buena correlación entre rScO₂ y FC, FR, SatO₂.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">EG</th> <th colspan="3">rScO₂</th> <th colspan="3">cFTOE</th> </tr> <tr> <th>mediana</th> <th>P25</th> <th>P75</th> <th>mediana</th> <th>P25</th> <th>P75</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30-31</td> <td>86</td> <td>82</td> <td>89</td> <td>0,17</td> <td>0,09</td> <td>0,12</td> </tr> <tr> <td>32-33</td> <td>93</td> <td>89</td> <td>94</td> <td>0,10</td> <td>0,05</td> <td>0,19</td> </tr> <tr> <td>34-35</td> <td>78</td> <td>75</td> <td>82</td> <td>0,23</td> <td>0,10</td> <td>0,33</td> </tr> <tr> <td>36-37</td> <td>77</td> <td>68</td> <td>87</td> <td>0,25</td> <td>0,21</td> <td>0,33</td> </tr> <tr> <td>38-39</td> <td>72</td> <td>62</td> <td>81</td> <td>0,31</td> <td>0,22</td> <td>0,38</td> </tr> <tr> <td>40-41</td> <td>76</td> <td>69</td> <td>90</td> <td>0,29</td> <td>0,19</td> <td>0,35</td> </tr> </tbody> </table>	EG	rScO ₂			cFTOE			mediana	P25	P75	mediana	P25	P75	30-31	86	82	89	0,17	0,09	0,12	32-33	93	89	94	0,10	0,05	0,19	34-35	78	75	82	0,23	0,10	0,33	36-37	77	68	87	0,25	0,21	0,33	38-39	72	62	81	0,31	0,22	0,38	40-41	76	69	90	0,29	0,19	0,35
EG	rScO ₂			cFTOE																																																					
	mediana	P25	P75	mediana	P25	P75																																																			
30-31	86	82	89	0,17	0,09	0,12																																																			
32-33	93	89	94	0,10	0,05	0,19																																																			
34-35	78	75	82	0,23	0,10	0,33																																																			
36-37	77	68	87	0,25	0,21	0,33																																																			
38-39	72	62	81	0,31	0,22	0,38																																																			
40-41	76	69	90	0,29	0,19	0,35																																																			

Una forma de aproximarnos a los valores de normalidad es establecer una línea de base y ver las variaciones ante los eventos respecto a esta línea de base. Sin embargo, esto no es posible en el paciente con asfixia perinatal, por los cambios progresivos que acontecen en las primeras horas, así como por la diferencia de valores de acuerdo a la madurez y por el hecho de que el paciente con EHI muestra alteraciones en la hemodinamia cerebral en los primeros días. Podrían sin embargo, utilizarse los valores de rScO₂ una vez finalizado el recalentamiento y vuelto el RN a una situación “basal”. Sin embargo, no puede asegurarse que los valores al 4^º día sean equiparables a los de los primeros días. El uso de determinadas herramientas para la evaluación

Discusión

de los cambios hemodinámicos en pacientes con EHI en hipotermia, ha puesto de manifiesto que los cambios en el flujo sanguíneo cerebral persisten más allá de los tres días de vida (76, 77).

5.4. Relación de los valores de rScO₂ con otras herramientas que estiman la gravedad de la EHI

5.4.1. Valores de rScO₂ y graduación clínica de la EHI

La graduación clínica de la EHI ha visto modificada su capacidad pronóstica tras la introducción del tratamiento con HT (57, 188), debido a los efectos beneficiosos de este tratamiento sobre la evolución neurológica de estos niños, con una disminución de las secuelas en el neurodesarrollo a medio y largo plazo (37-39). Mientras en la era prehipotermia la graduación clínica de la EHI se realizaba en base a las manifestaciones y curso clínico de los primeros tres días, en el presente, la gravedad de la EHI se establece en las primeras seis horas de vida. De este diagnóstico y consideración de la gravedad depende la entrada del paciente en el programa de HT. Por tanto, el diagnóstico y caracterización de la gravedad de la EHI es hoy una urgencia diagnóstica en Neonatología. A pesar de este avance terapéutico, el 64 % de los pacientes con EHI grave (IC 95% 58-76) va a presentar secuelas en su neurodesarrollo, así como el 35% (IC95% 28-41) de los pacientes con EHI moderada (37). Por ello, aunque haya modificado su capacidad predictiva, la graduación clínica de la EHI sigue siendo una herramienta útil a la hora de ayudarnos a establecer la gravedad y el pronóstico de estos pacientes.

En función del grado de EHI, hemos observado que los pacientes con EHI grave presentan valores de rScO₂ más altos que los pacientes con EHI moderada en las primeras 48 horas de vida. Aunque esta diferencia está presente en este periodo de 0-48h, las diferencias son estadísticamente significativas solo en los periodos de 0-6 y 24-48 horas. Decidimos corregir los resultados en función de los valores de Hb y pCO₂, ya que la anemia y la hipocarbia fueron los que mostraron una correlación más fuerte con los valores de rScO₂ en nuestra muestra. Se añadió la variable de soporte inotrópico, por ser la única que presentaba asociación solo con los valores bajos y por ser un parámetro referido en estudios previos.

Atendiendo a los valores de rScO₂ categorizados y una vez corregidos los resultados por niveles de pCO₂, Hb y necesidad de soporte con drogas vasoactivas, se observa que en el

intervalo de 24 a 48 horas los pacientes con valores de $rScO_2 > 90\%$ tienen mayor riesgo de presentar EHI grave que aquellos con $rScO_2 < 90\%$. El hecho de que los pacientes con EHI grave tengan valores más altos de $rScO_2$ puede ser debido a un menor consumo de oxígeno cerebral como consecuencia de una mayor afectación neurológica. Esta diferencia es menos importante a partir de las 48 horas de vida, lo que puede ser debido a que a partir de las 61 horas solo disponemos de los datos de 4 pacientes con EHI grave, por haber fallecido el resto. Una muestra tan pequeña dificulta el análisis estadístico, pero es factible que la propia evolución de la EHI pudiera explicar la ausencia de diferencias a partir de las 48 horas, aspecto que puede ser abordado en futuros estudios.

Atendiendo a los estudios publicados, es difícil comparar nuestros datos con otras series, ya que pocas describen la evolución de los valores de $rScO_2$ a la largo del tiempo en función del grado de EHI inicial. Los mayoría de los estudios existentes abordan el posible valor pronóstico de la $rScO_2$ y, por tanto, reflejan su evolución en el tiempo en función del pronóstico neurológico de los pacientes. Tan solo los estudios de Shuo Peng et al (146) y Wintermark et al (182) analizan la evolución de los valores de $rScO_2$ en función del grado inicial de EHI y en ambos se utiliza un dispositivo NIRS diferente al utilizado en nuestra investigación. En el primer estudio (146) la clasificación de la EHI se basó en el patrón inicial del aEEG, mientras que en nuestro estudio, la graduación fue clínica y por tanto no son comparables. No obstante, este estudio no encontró diferencias salvo al tercer día de vida, cuando los pacientes con EHI grave presentaban valores de $rScO_2$ más altos y cuando en nuestra muestra dejamos de objetivar dicha diferencia. En el segundo estudio referido (182) la cohorte de pacientes incluye tan solo a siete neonatos con EHI tratados con HT. En él, al igual que en nuestro caso, se observaron valores más altos de $rScO_2$ durante los dos primeros días de vida en el grupo de pacientes que presentaron EHI grave, respecto a los pacientes con EHI moderada (clasificación también realizada en función del patrón de aEEG).

5.4.2. Valores de $rScO_2$ y aEEG

Otra de las herramientas más utilizadas y con mayor evidencia en la literatura que se ha relacionado con el pronóstico en el RN con EHI, es el aEEG. En nuestro estudio, observamos que tanto los valores de $rScO_2$ altos ($>90\%$) como bajos ($<55\%$) se correlacionan con un trazado

patológico en el aEEG, especialmente en los intervalos 6-24 y 24-48 horas. Si corregimos los resultados por niveles de pCO_2 , Hb y necesidad de soporte inotrópico, solamente mantiene significación el grupo con valores de $rScO_2 > 90\%$ en el intervalo de 24 a 48 horas, cuando el riesgo de presentar trazado patológico en la aEEG es 4,67 veces mayor respecto al grupo de referencia (55-90%). De alguna forma, estos hallazgos apuntan a que ambas herramientas (aEEG patológico y valores de $rScO_2 > 90\%$) van de la mano a la hora de expresar disfunción neurológica grave.

La relación entre la $rScO_2$ y el trazado de aEEG ha sido escasamente estudiada en la literatura en pacientes con EHI sometidos a HT. En el único estudio disponible, Lemmers et al (143) no encuentran correlación entre ambas a las horas estudiadas (12, 24 y 36 horas). Esta relación también se ha estudiado en neonatos sin EHI en los minutos posteriores al nacimiento (195) encontrándose que en aquellos sin necesidad de soporte respiratorio al nacimiento los valores de $rScO_2$ se correlacionaban bien con los valores de aEEG (voltaje máximo $r=0,63$ y mínimo $r=0,87$ con $p < 0,05$).

Por otro lado, un dato interesante de nuestro estudio es la buena correlación de las crisis en el aEEG con los valores $rScO_2$, encontrándose que valores tanto $< 55\%$ como $> 90\%$ suponen un incremento del riesgo de presentar crisis eléctricas respecto al grupo con valores entre 50 y 90%. Al ajustar los resultados por niveles de pCO_2 , Hb y necesidad de inotrópicos, solo el grupo con valores $> 90\%$ mantuvo la asociación significativa en el intervalo de 6 a 24 horas. En este intervalo temporal, este grupo presentó un riesgo 6,14 veces más alto de padecer crisis respecto al grupo de referencia. Este dato lleva a alertar sobre la necesidad de monitorización estrecha con el aEEG en aquellos RN con valores de $rScO_2 > 90\%$. No todos los centros que realizan HT disponen de aEEG, por lo que esta consideración tiene relevancia para la práctica clínica. Hasta donde sabemos, no hay estudios sobre la capacidad de la oximetría cerebral para detectar pacientes con EHI con mayor riesgo de sufrir crisis eléctricas, si bien sí se ha estudiado la repercusión de dichas crisis y la medicación utilizada para controlarlas sobre la oximetría cerebral (135, 136).

5.4.3. Valores de $rScO_2$ y ENE

Otra herramienta útil para determinar la gravedad y pronóstico de estos pacientes es la enolasa neuronal específica determinada en LCR. En estudios previos este biomarcador se

correlaciona bien con la gravedad de la EHI (81, 82). En nuestro estudio no hemos encontrado ninguna correlación significativa entre los valores de enolasa y los de rScO₂. No existen referencias en la literatura a este respecto.

5.4.4. Valores de rScO₂ y el desenlace de RM patológica y fallecimiento

Al estudiar la relación con la RM no encontramos ninguna asociación significativa entre los valores de rScO₂ y la presencia de una RM patológica o con la mortalidad. Si bien es preciso tener en cuenta que 6 pacientes fallecieron y que el número de mediciones de rScO₂ en este grupo de pacientes es menor que en el de los que sobrevivieron: 34 determinaciones por paciente frente a 85. Esta situación (menos pacientes con EHI grave que moderada y un menor número de mediciones en aquellos con EHI grave porque fallecen) da lugar a limitaciones a la hora de encontrar una asociación entre los valores de rScO₂ y el fallecimiento. Debido al bajo número de pacientes de nuestra muestra, solo 5 RM patológicas y 6 fallecimientos, decidimos analizar la relación con el resultado combinado de RM patológica o fallecimiento. Al utilizar este índice combinado, sí encontramos una asociación entre este y valores de INVOS < 55 y > 90%, si bien aquella se mantuvo solo para los valores >90% en el intervalo 24 a 48 horas (OR 6,98; IC95% 1,46-33,5), al corregir por los valores de pCO₂, Hb y necesidad de inotrópicos.

Estos resultados, en parte son acordes con los de algunos trabajos previos que relacionan valores altos de oximetría cerebral con un mal pronóstico neurológico, tanto en la era prehipotermia (142, 183) como en la actual (143, 146, 182), pero esta relación no ha sido encontrada en otros estudios (145). Sin embargo, existen diferencias metodológicas que hacen difícilmente comparables estos estudios entre sí y con el nuestro:

- Los valores de rScO₂ en nuestro estudio se han registrado de forma horaria, mientras que en el resto se ha utilizado la mediana de todas las mediciones que realiza el dispositivo cada 0,5 segundos, antes y después de un punto horario. Aunque esta forma establece claramente un valor más ajustado a la realidad, la categorización realizada por nosotros en < 55%, 55-90 y > 90%, permite situar a los valores en grupos, siendo menos relevante el valor exacto. Esto no evita que si un valor se encuentra en el límite de uno de los intervalos, por ejemplo entre 89 y 91, el registrar un único valor en una hora supone un riesgo mayor (mientras 89

no se consideraría patológico y 91 sí se consideraría) de clasificarlo en un intervalo al que realmente no corresponde. Ello no ocurriría si el valor fuese el resultado de promediar todos los valores medidos cada 0,5 segundos por el dispositivo, varios minutos antes y después de esa hora. Mediciones cada 0,5 segundos suponen 7200 mediciones en una hora. Independientemente de otras ventajas para la práctica clínica, la categorización de los valores de $rScO_2$ en intervalos fue una estrategia para superar limitaciones inherentes al propio diseño del estudio (recogida retrospectiva de los datos de $rScO_2$) y al pequeño tamaño de nuestra cohorte de pacientes estudiados.

- Otra diferencia importante entre los estudios es el equipo de monitorización NIRS utilizado, ya que, como se ha explicado en la introducción (apartado 1.2.3), no son equiparables. Solo en los estudios realizados por Lemmers et al (143) y Shellhaas et al (145) se utiliza el monitor INVOS. Esto hace difícil la comparación de datos entre los diferentes estudios. Incluso con el de Lemmers et al (143) los resultados no serían comparables porque utiliza sensor de adulto, que presenta valores diferentes hasta en un 14% respecto al sensor neonatal (114, 115) utilizado en nuestro estudio y en el de Shellhaas et al (145).
- El periodo temporal de medición también difiere entre estudios. En el estudio de Shellhaas et al (145) solo se estudian los valores de las 6 horas previas a la fase de recalentamiento y los obtenidos durante el mismo. Este estudio, al igual que el nuestro, no encontró asociación de evolución adversa con los valores de $rScO_2$ en ese intervalo temporal, pero nuestra pequeña población nos impide alcanzar conclusiones firmes a este respecto.
- Finalmente, es importante poder comparar desenlaces iguales. El desenlace de evolución adversa se establece con el estado neurológico a los 24 y 18 meses, en las series de Ancora et al (141) y Lemmers et al (143), respectivamente. En cambio en los estudios de Shellhaas et al (145) y Shuo Peng et al (146), el pronóstico neurológico se define por la presencia de RM patológica junto con exploración neurológica alterada a los 4 días de vida (145) o bien junto con el desenlace de muerte (146). Aunque estos autores utilizan el mismo desenlace que nosotros de RM patológica y muerte, el dispositivo utilizado no es el INVOS (se utiliza el FORE-SIGHT), por lo que no es posible comparar ambos estudios. En

cualquier caso, sus resultados concuerdan con los nuestros, al observar un desenlace combinado adverso en los pacientes con valores de $rScO_2$ más elevados, especialmente en las primeras 10 horas cuando el valor de $rScO_2$ de 75,5% tiene una sensibilidad del 100%, una especificidad del 83%, un VPP de 92% y un VPN de 100% para detectar la presencia de este desenlace combinado. Es importante destacar, como ya comentan los propios autores, que este punto de corte para el valor de $rScO_2$ de 75,5% con el dispositivo FORE-SIGHT, en otros dispositivos, como el INVOS, se situaría dentro del rango de la normalidad.

Conviene señalar que, aunque este tipo de análisis de desenlace combinado es habitual en los estudios con el fin de tener un mayor número de pacientes con evolución adversa (RM patológica y fallecimiento), esta estrategia tiene sus limitaciones:

- Una de ellas es que no es posible establecer si las RM de los RN fallecidos hubieran sido patológicas, no disponiéndose de autopsia en muchos de ellos.
- Otra limitación que puede ocurrir en estos casos es el fenómeno de profecía autocumplida, que consiste en asumir la asociación entre una herramienta pronóstica y el fallecimiento cuando se utiliza esa herramienta para la toma de la decisión de readecuar el esfuerzo terapéutico. Sin embargo, en nuestro caso, los valores de $rScO_2$ no son el argumento de mayor peso para esta toma de decisiones. Sí lo son la clínica de coma y un aEEG patológico persistentes más allá de 48 horas.
- Finalmente, incluir la RM patológica en el desenlace, cuando esta no muestra lesiones graves, puede dar lugar a una interpretación del desenlace más leve que si solo se considera el fallecimiento. Ninguno de los niños de nuestro estudio mostró RM con lesiones moderadas o graves siguiendo el score de Rutherford (79). La razón de considerar las lesiones de estos niños como RM patológica es que no tenían una RM normal, pero probablemente los hallazgos no confieren obligatoriamente un neurodesarrollo patológico. De los 5 pacientes con RM patológica, en el seguimiento 3 de ellos presentaron exploración patológica a los 36, 42 y 6 meses de vida y los otros 2 exploración normal a los 13 y 36 meses. En definitiva, la asociación de los valores de $rScO_2$ señalados (> 90%) con el desenlace fallecimiento-RM patológica muestra exclusivamente una asociación

entre esas dos variables, pero no establece una relación entre los valores de rScO₂ y evolución adversa a largo plazo, porque ese no es un desenlace de este estudio. El único desenlace patológico “puro” de este estudio es el fallecimiento y no se ha encontrado relación entre rScO₂ y el mismo.

5.4.5. Valores de rScO₂ y exploración neurológica al alta

La exploración al alta de estos pacientes también nos ayuda a poder determinar la gravedad y pronóstico de la afectación neurológica. No hemos encontrado una asociación significativa entre los valores de rScO₂ y la presencia de exploración neurológica alterada al alta hospitalaria. Tampoco hemos encontrado en la literatura referencias a la posible relación entre los valores de rScO₂ y la exploración neurológica al alta en pacientes con EHI.

5.5. Relación de la variabilidad en los valores de rScO₂

Dado el carácter retrospectivo de nuestra recogida de datos, no disponemos de la línea de base para cada paciente y por tanto no podemos determinar variaciones respecto de la misma. Por ello decidimos analizar la variabilidad de los valores de rScO₂ en función de si era mayor o menor del 5%.

El análisis de la variabilidad se realizó entre cada periodo horario y el siguiente y, para el global de tiempo, en función de si la variabilidad era \leq o $>$ 5%. Esta estrategia demostró ser uno de los puntos fuertes de nuestro estudio, por cuanto puso de manifiesto que los pacientes con EHI grave presentaron menor variabilidad, así como aquellos con evolución adversa (RM patológica y/o muerte). La variabilidad de la rScO₂ como factor predictivo en pacientes con EHI sometidos a HT ha sido estudiado por Shellhaas et al (145), si bien tal estudio no observó relación entre la variabilidad de la rScO₂ y la evolución neurológica adversa, entendida esta como RM patológica y/o exploración alterada a los 4 días de vida. Es importante señalar que este estudio sitúa el periodo de tiempo objeto de investigación entre las 6 horas previas al recalentamiento y durante el mismo y en nuestro caso el periodo de estudio comprende todo el tratamiento con hipotermia y 12 horas tras el recalentamiento.

5.6. Relación de los valores de rScO₂ con otras variables

Aunque en este trabajo se han realizado multitud de análisis de correlación de los valores de rScO₂ con otras muchas variables que se han recogido, el objetivo no ha sido otro que el explorar ciertas situaciones que podrían estar relacionadas con los valores de rScO₂. Sin embargo, el grado de correlación es para la gran mayoría muy bajo, por lo que a pesar de encontrar significación estadística, la relevancia real de ese hallazgo es poca en la práctica clínica. En cualquier caso se comentan brevemente algunos análisis que pueden tener interés por su relación con los valores de rScO₂.

Valores de Hb

En el caso de la Hb observamos una correlación positiva débil ($\rho = 0,29$) que aumenta si consideramos solamente la correlación de la rScO₂ y la Hb cuando esta presenta valores inferiores a 9,7g/dl, presentando una asociación moderada entre ambas ($\rho = 0,48$). Existen en la literatura hallazgos similares, pero no para la población con EHI, sino en pacientes prematuros. En el estudio de van Hoften et al 2010 (162), utilizando el monitor INVOS 4100 y su sensor pediátrico, se encuentra una correlación buena entre las cifras de Hb y la rScO₂ (ρ spearman 0,414) en pacientes prematuros previamente a recibir una transfusión de hemáties. En dicho estudio se observa que aquellos prematuros con cifras de Hb inferiores a 9,7g/dl previas a la transfusión presentaban valores de rScO₂ más bajos y de cFTOE más altos, tardando este último más en normalizarse tras la transfusión. Sus autores sugieren que las cifras de Hb < 9,7g/dl pueden suponer un mayor riesgo para la oxigenación cerebral en estos pacientes. Contrariamente Mcquillen et al (104) no encuentran asociación entre las variaciones de la rScO₂ y el hematocrito en neonatos con cardiopatía.

A partir de estos datos sería conveniente estudiar en mayor profundidad, de manera prospectiva y en un número mayor de neonatos con EHI moderada o grave, si sería recomendable mantener las cifras de Hb por encima de 9,7g/dl, por el posible efecto sobre la oxigenación cerebral de cifras inferiores a ese límite en dicha población.

Valores de pCO₂

En cuanto a los valores de pCO₂, y aunque en nuestra muestra la correlación obtenida es muy débil (rho=0,167), nos pareció importante estudiarla más en profundidad, por los importantes efectos de la pCO₂ sobre la vascularización cerebral, y observamos que para valores de pCO₂ < 35mmHg esta correlación es moderada (rho= 0.39). Es decir, al disminuir la pCO₂, disminuyen los valores de rScO₂.

El efecto sobre la vascularización cerebral de la pCO₂ está bien descrito en la literatura. El aumento de la pCO₂ conlleva vasodilatación cerebral con un aumento del FSC y el descenso de la pCO₂ lo contrario. Así mismo el descenso de la pCO₂ conlleva un aumento del metabolismo anaerobio, incrementando las demandas cerebrales de oxígeno, lo que unido a la disminución del FSC conlleva una disminución de la saturación venosa de oxígeno (155).

No existe referencia en la literatura a la posible asociación entre los valores de pCO₂ y la rScO₂ en los pacientes con EHI, aunque sí en el caso de otras poblaciones. En pacientes prematuros, van Hoften et al (162) no encontraron correlación entre ambas variables. En cambio Vanderhaegen et al (155) encontraron una correlación positiva débil entre la rScO₂ y la pCO₂ transcutánea en prematuros ventilados mecánicamente. En similar sentido, Mcquillen et al (104) observaron una correlación positiva moderada entre las variaciones de la rScO₂ y las de la pCO₂ en neonatos con cardiopatía.

De esta forma, la monitorización NIRS en pacientes con EHI puede ayudarnos a detectar variaciones en la pCO₂, que de ser bajas y mantenidas en el tiempo pudieran contribuir a agravar la lesión cerebral.

Necesidad de transfusión de hematíes

La necesidad de transfusión de hematíes también presenta una asociación significativa con la oximetría cerebral en función de la cual, de manera global de nuevo, los valores de rScO₂ < 55% suponen un riesgo, aumentado en 23,45 (IC 95% 11,38-48,33) de recibir una transfusión de hematíes. Este hallazgo puede ser debido a que, como ya describimos anteriormente, las cifras bajas de Hb se correlacionan positivamente con valores de rScO₂ más bajos, por tanto es

lógico que estos pacientes con valores bajos de oximetría cerebral requieran con más probabilidad transfusión de hematíes.

Analizando por intervalos horarios, observamos de nuevo que el grupo con valores de $rScO_2 < 55\%$ presenta mayor riesgo de recibir transfusión de hematíes, respecto al grupo de referencia, de 21,90 (IC95% 8,65-55,42) veces mayor a las 6 - 24 horas y 58,29 veces a las 24-48 horas (IC95% 7,62-445,96). De nuevo los intervalos de confianza son amplios, probablemente debido al número bajo de pacientes de nuestra muestra.

No hemos encontrado referencia en la bibliografía respecto a asociación entre los valores de $rScO_2$ y la necesidad de transfusión de hematíes.

Valores de láctico

Con el ácido láctico se observa una correlación negativa débil (ρ spearman -0,28), de manera que a mayor valor de ácido láctico, menor valor de $rScO_2$ y viceversa. No hemos encontrado en la literatura referencias a esta asociación en población neonatal con EHI, pero en el estudio anteriormente citado de Mcquillen et al (104), en neonatos con cardiopatía, no se encuentra correlación entre ambas.

Temperatura

En el estudio de Lemmers et al (143) se observa que al iniciar el tratamiento con HT se produce un aumento de los valores de $rScO_2$. Esto no ha sido posible estudiarlo en nuestra serie, puesto que dentro del protocolo de manejo de los RN con agresión H-I perinatal, está mantener al niño en hipotermia pasiva hasta que se comprueba que no presenta encefalopatía moderada o grave.

Este incremento de la $rScO_2$ con el descenso de la temperatura podría reflejar, como indican Shellhaas et al (145), una disminución del metabolismo celular debida al frío, que conllevaría un menor consumo de oxígeno y por tanto un aumento de los valores de $rScO_2$. La disminución del consumo de oxígeno cerebral durante el tratamiento con HT y aumento de la $rScO_2$ está descrita también por otros autores (194).

Discusión

Aunque en nuestro estudio encontramos una correlación negativa estadísticamente significativa entre los valores de $rScO_2$ y la temperatura, de modo que a menor temperatura, mayor valor de $rScO_2$, esta correlación tanto para el periodo global de estudio como para los diferentes intervalos horarios estudiados era nula o débil y por tanto con poca relevancia clínica. Esto mismo ocurre al analizar dicha correlación en función del grado de EHI.

Otras variables

Hemos explorado en nuestra muestra la correlación de la $rScO_2$ con otras variables, como valores de pH, pO_2 y glucemia y con constantes como la TA, FC o $SatO_2$. La asociación entre estas variables y la $rScO_2$ no ha sido estudiada en la población de neonatos con EHI, pero existe alguna evidencia en otros grupos poblacionales.

En nuestro análisis, no se encontró asociación entre la $rScO_2$ y los valores de pH, pO_2 y TA sistólica y media, si bien se observó una correlación positiva con la TA diastólica, significativa pero muy débil. En estudios realizados en pacientes prematuros, no se ha encontrado relación de la TA con los valores $rScO_2$ (155, 162), si bien sí se ha observado, aunque muy débilmente, en un grupo de pacientes con cardiopatía compleja (104). Respecto a la relación entre la $rScO_2$ y la $SatO_2$, se ha señalado una asociación fuerte en estudios realizados en prematuros (106). Sin embargo en nuestro estudio dicha correlación es débil. En cuanto a la FC, hemos encontrado también una correlación positiva débil con la $rScO_2$, correlación que no se encuentra en otros trabajos (104).

5.7. Modelos predictivos en función de los valores de $rScO_2$

Los modelos predictivos tienen un valor teóricamente muy atractivo, porque pueden ayudar mucho en la práctica clínica. Sin embargo, no resulta fácil encontrar modelos con la adecuada potencia para poder predecir. Una limitación importante es el número de variables que es posible utilizar en el modelo, que en nuestro caso se reduciría a dos o tres.

Hemos intentado encontrar un modelo sencillo que se pudiera aplicar con facilidad en la mayoría de centros de referencia para el tratamiento con HT, combinando la oximetría cerebral

con la graduación clínica de la EHI en las primeras 6 horas de vida y el trazado del aEEG para predecir el resultado combinado de RM patológica y/o fallecimiento. Se ajustó el modelo en función de los valores de Hb y $p\text{CO}_2$, resultando un modelo significativo y por lo tanto potencialmente útil e interesante. Aunque no tiene sentido aplicar este modelo en una muestra como la nuestra, en la que el número de valores de $r\text{ScO}_2$ en las primeras 6 horas es muy pequeño, sería interesante comprobar su utilidad en poblaciones más amplias, con el fin de que ayude a seleccionar mejor a aquellos pacientes cuyo pronóstico neurológico es más comprometido. En estos momentos disponemos prácticamente solo del grado de EHI para la decisión de iniciar tratamiento con hipotermia en las primeras 6 horas de vida (en menor medida también de aEEG). Añadir otras herramientas, como la NIRS, en este periodo sería de gran utilidad.

6. Conclusiones

6. CONCLUSIONES

1. Los valores de la saturación regional cerebral de oxígeno en las primeras horas de vida pueden ayudarnos a diferenciar entre encefalopatía hipóxico-isquémica moderada y grave, siendo más altos en el caso de la segunda, especialmente en las primeras 48 horas de vida.

2. Existe una relación entre valores superiores al 90% de saturación regional cerebral de oxígeno y la gravedad de la agresión hipóxico-isquémica. Esta relación se fundamenta en la asociación entre dichos valores y los resultados obtenidos en el uso de otras herramientas que estiman la gravedad de la afectación neurológica, como la graduación clínica de la encefalopatía hipóxico-isquémica, el patrón del electroencefalograma integrado por amplitud, la presencia de crisis y el resultado combinado de resonancia patológica y muerte.

3. La variabilidad en los valores de la saturación regional cerebral de oxígeno se asocia con la gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica y con la evolución adversa. En los pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica grave y en aquellos con evolución a fallecimiento o resonancia patológica existe mayor probabilidad de que la variabilidad en los valores de saturación regional cerebral de oxígeno sea inferior al 5%.

4. Los valores de saturación regional cerebral de oxígeno parecen verse afectados por otras variables que pueden influir en la hemodinamia cerebral, como son los niveles bajos de hemoglobina o de $p\text{CO}_2$.

7. Bibliografía

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Volpe JJ. Neonatal encephalopathy: an inadequate term for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Annals of neurology*. 2012;72(2):156-66.
2. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *Bmj*. 1999;319(7216):1054-9.
3. Garcia-Alix A, Garcia Hernandez JA, Blanco Bravo D, Quero Jimenez J, Esque Ruiz MT, Figueras Aloy J. [Perinatal asphyxia and cerebral palsy]. *Anales españoles de pediatría*. 2000;53(1):40-2.
4. Freeman JM, Nelson KB. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics*. 1988;82(2):240-9.
5. Gluckman PD, Pinal CS, Gunn AJ. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn: pathophysiology and potential strategies for intervention. *Seminars in neonatology* : SN. 2001;6(2):109-20.
6. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early human development*. 2010;86(6):329-38.
7. Alfrevic Z, Devane D, Gyte GM. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;5:CD006066.
8. Kruger K, Hallberg B, Blennow M, Kubickas M, Westgren M. Predictive value of fetal scalp blood lactate concentration and pH as markers of neurologic disability. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;181(5 Pt 1):1072-8.
9. Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics*. 1981;68(1):36-44.
10. Moster D, Lie RT, Irgens LM, Bjerkedal T, Markestad T. The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: A population-based study in term infants. *The Journal of pediatrics*. 2001;138(6):798-803.
11. Saugstad OD, Ramji S, Rootwelt T, Vento M. Response to resuscitation of the newborn: early prognostic variables. *Acta paediatrica*. 2005;94(7):890-5.
12. Committee on Obstetric Practice ACoG, Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Number 326, December 2005. Inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia. *Obstetrics and gynecology*. 2005;106(6):1469-70.
13. Martinez-Biarge M, Garcia-Alix A, Garcia-Benasach F, Gaya F, Alarcon A, Gonzalez A, et al. Neonatal neurological morbidity associated with uterine rupture. *Journal of perinatal medicine*. 2008;36(6):536-42.
14. Martinez-Biarge M, Madero R, Gonzalez A, Quero J, Garcia-Alix A. Perinatal morbidity and risk of hypoxic-ischemic encephalopathy associated with intrapartum sentinel events. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(2):148 e1-7.
15. Adamson SJ, Alessandri LM, Badawi N, Burton PR, Pemberton PJ, Stanley F. Predictors of neonatal encephalopathy in full-term infants. *Bmj*. 1995;311(7005):598-602.
16. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *Bmj*. 1998;317(7172):1549-53.
17. Felix JF, Badawi N, Kurinczuk JJ, Bower C, Keogh JM, Pemberton PJ. Birth defects in children with newborn encephalopathy. *Developmental medicine and child neurology*. 2000;42(12):803-8.
18. Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *American journal of diseases of children*. 1991;145(11):1325-31.
19. Leviton A, Nelson KB. Problems with definitions and classifications of newborn encephalopathy. *Pediatric neurology*. 1992;8(2):85-90.
20. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, Eken P, Mercuri E, Bydder GM, et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet*. 2003;361(9359):736-42.
21. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Wusthoff CJ, Mercuri E, Cowan FM. Antepartum and intrapartum factors preceding neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2013;132(4):e952-9.
22. The origins of cerebral palsy--a consensus statement. The Australian and New Zealand Perinatal Societies. *The Medical journal of Australia*. 1995;162(2):85-90.
23. Levene MI, Sands C, Grindulis H, Moore JR. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet*. 1986;1(8472):67-9.
24. Blair E, Stanley FJ. Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. *The Journal of pediatrics*. 1988;112(4):515-9.
25. Stanley FJ. The aetiology of cerebral palsy. *Early human development*. 1994;36(2):81-8.
26. Nelson KB, Grether JK. Potentially asphyxiating conditions and spastic cerebral palsy in infants of normal birth weight. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;179(2):507-13.
27. Smith J, Wells L, Dodd K. The continuing fall in incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2000;107(4):461-6.

Bibliografía

28. Hull J, Dodd KL. Falling incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1992;99(5):386-91.
29. Thornberg E, Thiringer K, Odeback A, Milsom I. Birth asphyxia: incidence, clinical course and outcome in a Swedish population. *Acta paediatrica*. 1995;84(8):927-32.
30. Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, Vos T, Bahalim A, Darmstadt GL, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatric research*. 2013;74 Suppl 1:50-72.
31. Garcia-Alix A, Martinez-Biarge M, Diez J, Gaya F, Quero J. [Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: Incidence and prevalence in the first decade of the 21st century]. *Anales de pediatria*. 2009;71(4):319-26.
32. Arnaez J, Vega C, Garcia-Alix A, Gutierrez EP, Caserio S, Jimenez MP, et al. [Multicenter program for the integrated care of newborns with perinatal hypoxic-ischemic insult (ARAHIP)]. *Anales de pediatria*. 2015;82(3):172-82.
33. Tenorio V, Alarcon A, Garcia-Alix A, Arca G, Camprubi M, Agut T, et al. [Moderate cerebral hypothermia in hypoxic-ischaemic encephalopathy: Experience after one year]. *Anales de pediatria*. 2012;77(2):88-97.
34. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;1:CD003311.
35. Lawn JE, Cousens S, Zupan J, Lancet Neonatal Survival Steering T. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet*. 2005;365(9462):891-900.
36. Martinez-Biarge M, Blanco D, Garcia-Alix A, Salas S, Grupo de Trabajo de Hipotermia de la Sociedad Espanola de N. [Follow-up of newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy]. *Anales de pediatria*. 2014;81(1):52 e1-14.
37. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2012;166(6):558-66.
38. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *The New England journal of medicine*. 2014;371(2):140-9.
39. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *The New England journal of medicine*. 2012;366(22):2085-92.
40. Colver A, Fairhurst C, Pharoah PO. Cerebral palsy. *Lancet*. 2014;383(9924):1240-9.
41. Hoving MA, Evers SM, Ament AJ, van Raak EP, Vles JS, Dutch Group on Child S. Intractable spastic cerebral palsy in children: a Dutch cost of illness study. *Developmental medicine and child neurology*. 2007;49(5):397-8.
42. Kruse M, Michelsen SI, Flachs EM, Bronnum-Hansen H, Madsen M, Uldall P. Lifetime costs of cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*. 2009;51(8):622-8.
43. Sahni R, Sanocka UM. Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clinics in perinatology*. 2008;35(4):717-34, vi.
44. Johnston MV, Fatemi A, Wilson MA, Northington F. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. *The Lancet Neurology*. 2011;10(4):372-82.
45. Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2010;15(5):287-92.
46. Johnson BA, Hoffman GM, Tweddell JS, Cava JR, Basir M, Mitchell ME, et al. Near-infrared spectroscopy in neonates before palliation of hypoplastic left heart syndrome. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;87(2):571-7; discussion 7-9.
47. Liu P, Chalak LF, Lu H. Non-invasive assessment of neonatal brain oxygen metabolism: A review of newly available techniques. *Early human development*. 2014;90(10):695-701.
48. Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 1997;100(6):1004-14.
49. Blackmon LR, Stark AR, American Academy of Pediatrics Committee on F, Newborn. Hypothermia: a neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2006;117(3):942-8.
50. Blanco D, Garcia-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabanas F, et al. [Neuroprotection with hypothermia in the newborn with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Standard guidelines for its clinical application]. *Anales de pediatria*. 2011;75(5):341 e1-20.
51. Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy - are we there yet? *BMC pediatrics*. 2007;7:30.
52. Sarkar S, Barks JD. Systemic complications and hypothermia. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2010;15(5):270-5.
53. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2010;15(5):238-46.

54. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Archives of neurology*. 1976;33(10):696-705.
55. García-Alix Pérez A, Quero J, García-Alix J. Evaluación neurológica del recién nacido. Madrid: Díaz de Santos; 2011. 1157 p. p.
56. Shankaran S, Laptook AR, Tyson JE, Ehrenkranz RA, Bann CM, Das A, et al. Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *The Journal of pediatrics*. 2012;160(4):567-72 e3.
57. Gunn AJ, Wyatt JS, Whitelaw A, Barks J, Azzopardi D, Ballard R, et al. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. *The Journal of pediatrics*. 2008;152(1):55-8, 8 e1.
58. Osredkar D, Toet MC, van Rooij LG, van Huffelen AC, Groenendaal F, de Vries LS. Sleep-wake cycling on amplitude-integrated electroencephalography in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2005;115(2):327-32.
59. Spitzmiller RE, Phillips T, Meinzen-Derr J, Hoath SB. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *Journal of child neurology*. 2007;22(9):1069-78.
60. Toet MC, Hellstrom-Westas L, Groenendaal F, Eken P, de Vries LS. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 1999;81(1):F19-23.
61. de Vries LS, Toet MC. Amplitude integrated electroencephalography in the full-term newborn. *Clinics in perinatology*. 2006;33(3):619-32, vi.
62. van Rooij LG, Toet MC, Osredkar D, van Huffelen AC, Groenendaal F, de Vries LS. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2005;90(3):F245-51.
63. al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics*. 1999;103(6 Pt 1):1263-71.
64. Thoresen M, Hellstrom-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics*. 2010;126(1):e131-9.
65. Hallberg B, Grossmann K, Bartocci M, Blennow M. The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment. *Acta paediatrica*. 2010;99(4):531-6.
66. Toet MC, Lemmers PM. Brain monitoring in neonates. *Early human development*. 2009;85(2):77-84.
67. Bonifacio SL, deVries LS, Groenendaal F. Impact of hypothermia on predictors of poor outcome: How do we decide to redirect care? *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2015;20(2):122-7.
68. Mariani E, Scelsa B, Pogliani L, Introvini P, Lista G. Prognostic value of electroencephalograms in asphyxiated newborns treated with hypothermia. *Pediatric neurology*. 2008;39(5):317-24.
69. Briatore E, Ferrari F, Pomerio G, Boghi A, Gozzoli L, Micciolo R, et al. EEG findings in cooled asphyxiated newborns and correlation with site and severity of brain damage. *Brain & development*. 2013;35(5):420-6.
70. De Vries LS, Pierrat V, Eken P. The use of evoked potentials in the neonatal intensive care unit. *Journal of perinatal medicine*. 1994;22(6):547-55.
71. de Vries LS. Somatosensory-evoked potentials in term neonates with postasphyxial encephalopathy. *Clinics in perinatology*. 1993;20(2):463-82.
72. Taylor MJ, Murphy WJ, Whyte HE. Prognostic reliability of somatosensory and visual evoked potentials of asphyxiated term infants. *Developmental medicine and child neurology*. 1992;34(6):507-15.
73. Wu D, Xiong W, Jia X, Geocadin RG, Thakor NV. Short- and long-latency somatosensory neuronal responses reveal selective brain injury and effect of hypothermia in global hypoxic ischemia. *Journal of neurophysiology*. 2012;107(4):1164-71.
74. Madhok J, Wu D, Xiong W, Geocadin RG, Jia X. Hypothermia amplifies somatosensory-evoked potentials in uninjured rats. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 2012;24(3):197-202.
75. Garfinkle J, Sant'Anna GM, Rosenblatt B, Majnemer A, Wintermark P, Shevell MI. Somatosensory evoked potentials in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2015;19(4):423-8.
76. Elstad M, Whitelaw A, Thoresen M. Cerebral Resistance Index is less predictive in hypothermic encephalopathic newborns. *Acta paediatrica*. 2011;100(10):1344-9.
77. Skranes JH, Elstad M, Thoresen M, Cowan FM, Stiris T, Fugelseth D. Hypothermia makes cerebral resistance index a poor prognostic tool in encephalopathic newborns. *Neonatology*. 2014;106(1):17-23.
78. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Kapellou O, Gindner D, Allsop JM, Rutherford MA, et al. Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology*. 2011;76(24):2055-61.

Bibliografía

79. Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, Brocklehurst P, Halliday H, Levene M, et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2010;9(1):39-45.
80. Lima JE, Takayanagui OM, Garcia LV, Leite JP. Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]*. 2004;37(1):19-26.
81. Distefano G, Pratico AD. Actualities on molecular pathogenesis and repairing processes of cerebral damage in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Italian journal of pediatrics*. 2010;36:63.
82. Garcia-Alix A, Cabanas F, Pellicer A, Hernanz A, Stiris TA, Quero J. Neuron-specific enolase and myelin basic protein: relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics*. 1994;93(2):234-40.
83. Bennet L, Booth L, Gunn AJ. Potential biomarkers for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2010;15(5):253-60.
84. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*. 1977;198(4323):1264-7.
85. Polin RA, Kleinman CS, Seri I. Hemodynamics and cardiology : neonatology questions and controversies. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. xiv, 551 p. p.
86. Pellicer A, Bravo Mdel C. Near-infrared spectroscopy: a methodology-focused review. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2011;16(1):42-9.
87. Scheeren TW, Schober P, Schwarte LA. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2012;26(4):279-87.
88. Sood BG, McLaughlin K, Cortez J. Near-infrared spectroscopy: Applications in neonates. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2015;20(3):164-72.
89. Liao SM, Culver JP. Near infrared optical technologies to illuminate the status of the neonatal brain. *Current pediatric reviews*. 2014;10(1):73-86.
90. van Bel F, Lemmers P, Naulaers G. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. *Neonatology*. 2008;94(4):237-44.
91. Hongo K, Kobayashi S, Okudera H, Hokama M, Nakagawa F. Noninvasive cerebral optical spectroscopy: depth-resolved measurements of cerebral haemodynamics using indocyanine green. *Neurological research*. 1995;17(2):89-93.
92. Kaminogo M, Ochi M, Onizuka M, Takahata H, Shibata S. An additional monitoring of regional cerebral oxygen saturation to HMPAO SPECT study during balloon test occlusion. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1999;30(2):407-13.
93. Kim MB, Ward DS, Cartwright CR, Kolano J, Chlebowski S, Henson LC. Estimation of jugular venous O2 saturation from cerebral oximetry or arterial O2 saturation during isocapnic hypoxia. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2000;16(3):191-9.
94. Grubhofer G, Tonninger W, Keznickl P, Skyllouriotis P, Ehrlich M, Hiesmayr M, et al. A comparison of the monitors INVOS 3100 and NIRO 500 in detecting changes in cerebral oxygenation. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1999;43(4):470-5.
95. Thavasothy M, Broadhead M, Elwell C, Peters M, Smith M. A comparison of cerebral oxygenation as measured by the NIRO 300 and the INVOS 5100 Near-Infrared Spectrophotometers. *Anaesthesia*. 2002;57(10):999-1006.
96. Cho H, Nemoto EM, Sanders M, Fernandez K, Yonas H. Comparison of two commercially available near-infrared spectroscopy instruments for cerebral oximetry. Technical note. *Journal of neurosurgery*. 2000;93(2):351-4.
97. Yoshitani K, Kawaguchi M, Tatsumi K, Kitaguchi K, Furuya H. A comparison of the INVOS 4100 and the NIRO 300 near-infrared spectrophotometers. *Anesthesia and analgesia*. 2002;94(3):586-90; table of contents.
98. Paquet C, Deschamps A, Denault AY, Couture P, Carrier M, Babin D, et al. Baseline regional cerebral oxygen saturation correlates with left ventricular systolic and diastolic function. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2008;22(6):840-6.
99. Heringlake M, Garbers C, Kabler JH, Anderson I, Heinze H, Schon J, et al. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2011;114(1):58-69.
100. Hessel TW, Hyttel-Sorensen S, Greisen G. Cerebral oxygenation after birth - a comparison of INVOS((R)) and FORE-SIGHT near-infrared spectroscopy oximeters. *Acta paediatrica*. 2014;103(5):488-93.
101. Abdul-Khaliq H, Troitzsch D, Berger F, Lange PE. [Regional transcranial oximetry with near infrared spectroscopy (NIRS) in comparison with measuring oxygen saturation in the jugular bulb in infants and children for monitoring cerebral oxygenation]. *Biomedizinische Technik Biomedical engineering*. 2000;45(11):328-32.

102. Tortoriello TA, Stayer SA, Mott AR, McKenzie ED, Fraser CD, Andropoulos DB, et al. A noninvasive estimation of mixed venous oxygen saturation using near-infrared spectroscopy by cerebral oximetry in pediatric cardiac surgery patients. *Paediatric anaesthesia*. 2005;15(6):495-503.
103. Nagdyman N, Ewert P, Peters B, Miera O, Fleck T, Berger F. Comparison of different near-infrared spectroscopic cerebral oxygenation indices with central venous and jugular venous oxygenation saturation in children. *Paediatric anaesthesia*. 2008;18(2):160-6.
104. McQuillen PS, Nishimoto MS, Bottrell CL, Fineman LD, Hamrick SE, Glidden DV, et al. Regional and central venous oxygen saturation monitoring following pediatric cardiac surgery: concordance and association with clinical variables. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2007;8(2):154-60.
105. Hoffman GM, Ghanayem NS, Tweddell JS. Noninvasive assessment of cardiac output. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery Pediatric cardiac surgery annual*. 2005:12-21.
106. Petrova A, Mehta R. Near-infrared spectroscopy in the detection of regional tissue oxygenation during hypoxic events in preterm infants undergoing critical care. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2006;7(5):449-54.
107. Kaufman J, Almodovar MC, Zuk J, Friesen RH. Correlation of abdominal site near-infrared spectroscopy with gastric tonometry in infants following surgery for congenital heart disease. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2008;9(1):62-8.
108. Li J, Van Arsdell GS, Zhang G, Cai S, Humpl T, Caldarone CA, et al. Assessment of the relationship between cerebral and splanchnic oxygen saturations measured by near-infrared spectroscopy and direct measurements of systemic haemodynamic variables and oxygen transport after the Norwood procedure. *Heart*. 2006;92(11):1678-85.
109. Bernal NP, Hoffman GM, Ghanayem NS, Arca MJ. Cerebral and somatic near-infrared spectroscopy in normal newborns. *Journal of pediatric surgery*. 2010;45(6):1306-10.
110. Pichler G, Binder C, Avian A, Beckenbach E, Schmolzer GM, Urlesberger B. Reference ranges for regional cerebral tissue oxygen saturation and fractional oxygen extraction in neonates during immediate transition after birth. *The Journal of pediatrics*. 2013;163(6):1558-63.
111. Tina LG, Frigiola A, Abella R, Tagliabue P, Ventura L, Paterlini G, et al. S100B protein and near infrared spectroscopy in preterm and term newborns. *Frontiers in bioscience*. 2010;2:159-64.
112. Bailey SM, Hendricks-Munoz KD, Mally P. Cerebral, renal, and splanchnic tissue oxygen saturation values in healthy term newborns. *American journal of perinatology*. 2014;31(4):339-44.
113. Tina LG, Frigiola A, Abella R, Artale B, Puleo G, D'Angelo S, et al. Near Infrared Spectroscopy in healthy preterm and term newborns: correlation with gestational age and standard monitoring parameters. *Current neurovascular research*. 2009;6(3):148-54.
114. Pocivalnik M, Pichler G, Zotter H, Tax N, Muller W, Urlesberger B. Regional tissue oxygen saturation: comparability and reproducibility of different devices. *Journal of biomedical optics*. 2011;16(5):057004.
115. Dix LM, van Bel F, Baerts W, Lemmers PM. Comparing near-infrared spectroscopy devices and their sensors for monitoring regional cerebral oxygen saturation in the neonate. *Pediatric research*. 2013;74(5):557-63.
116. Verhagen EA, Van Braeckel KN, van der Veere CN, Groen H, Dijk PH, Hulzebos CV, et al. Cerebral oxygenation is associated with neurodevelopmental outcome of preterm children at age 2 to 3 years. *Developmental medicine and child neurology*. 2015;57(5):449-55.
117. Dent CL, Spaeth JP, Jones BV, Schwartz SM, Glauser TA, Hallinan B, et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities after the Norwood procedure using regional cerebral perfusion. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2006;131(1):190-7.
118. Ghanayem NS, Wernovsky G, Hoffman GM. Near-infrared spectroscopy as a hemodynamic monitor in critical illness. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2011;12(4 Suppl):S27-32.
119. Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM, 3rd, et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;87(1):36-44; discussion -5.
120. Andropoulos DB, Stayer SA, Diaz LK, Ramamoorthy C. Neurological monitoring for congenital heart surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2004;99(5):1365-75; table of contents.
121. Marin T, Moore J. Understanding near-infrared spectroscopy. *Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses*. 2011;11(6):382-8.
122. Sun X, Ellis J, Corso PJ, Hill PC, Chen F, Lindsay J. Skin pigmentation interferes with the clinical measurement of regional cerebral oxygen saturation. *British journal of anaesthesia*. 2015;114(2):276-80.

Bibliografía

123. Mittnacht AJ. Near infrared spectroscopy in children at high risk of low perfusion. *Current opinion in anaesthesiology*. 2010;23(3):342-7.
124. Austin EH, 3rd, Edmonds HL, Jr., Auden SM, Seremet V, Niznik G, Sehic A, et al. Benefit of neurophysiologic monitoring for pediatric cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1997;114(5):707-15, 17; discussion 15-6.
125. Andropoulos DB, Diaz LK, Fraser CD, Jr., McKenzie ED, Stayer SA. Is bilateral monitoring of cerebral oxygen saturation necessary during neonatal aortic arch reconstruction? *Anesthesia and analgesia*. 2004;98(5):1267-72, table of contents.
126. Daubeney PE, Smith DC, Pilkington SN, Lamb RK, Monro JL, Tsang VT, et al. Cerebral oxygenation during paediatric cardiac surgery: identification of vulnerable periods using near infrared spectroscopy. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 1998;13(4):370-7.
127. Toet MC, Flinterman A, Laar I, Vries JW, Bennink GB, Uiterwaal CS, et al. Cerebral oxygen saturation and electrical brain activity before, during, and up to 36 hours after arterial switch procedure in neonates without pre-existing brain damage: its relationship to neurodevelopmental outcome. *Experimental brain research*. 2005;165(3):343-50.
128. DeWitt AG, Charpie JR, Donohue JE, Yu S, Owens GE. Splanchnic near-infrared spectroscopy and risk of necrotizing enterocolitis after neonatal heart surgery. *Pediatric cardiology*. 2014;35(7):1286-94.
129. Zulueta JL, Vida VL, Perisinotto E, Pittarello D, Stellin G. Role of intraoperative regional oxygen saturation using near infrared spectroscopy in the prediction of low output syndrome after pediatric heart surgery. *Journal of cardiac surgery*. 2013;28(4):446-52.
130. Fenton KN, Freeman K, Glogowski K, Fogg S, Duncan KF. The significance of baseline cerebral oxygen saturation in children undergoing congenital heart surgery. *American journal of surgery*. 2005;190(2):260-3.
131. Ormeci T, Alkan-Bozkaya T, Ozyuksel A, Ersoy C, Undar A, Akcevin A, et al. Correlation between cerebral-renal near-infrared spectroscopy and ipsilateral renal perfusion parameters as clinical outcome predictors after open heart surgery in neonates and infants. *Artificial organs*. 2015;39(1):53-8.
132. Andropoulos DB, Hunter JV, Nelson DP, Stayer SA, Stark AR, McKenzie ED, et al. Brain immaturity is associated with brain injury before and after neonatal cardiac surgery with high-flow bypass and cerebral oxygenation monitoring. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2010;139(3):543-56.
133. Owens GE, King K, Gurney JG, Charpie JR. Low renal oximetry correlates with acute kidney injury after infant cardiac surgery. *Pediatric cardiology*. 2011;32(2):183-8.
134. Chakravarti SB, Mittnacht AJ, Katz JC, Nguyen K, Joashi U, Srivastava S. Multisite near-infrared spectroscopy predicts elevated blood lactate level in children after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2009;23(5):663-7.
135. Sokoloff MD, Plegue MA, Chervin RD, Barks JD, Shellhaas RA. Phenobarbital and neonatal seizures affect cerebral oxygen metabolism: a near-infrared spectroscopy study. *Pediatric research*. 2015.
136. Arca Diaz G, Cesaron E, Alfonso I, Dunoyer C, Yaylali I. Near infrared spectroscopy in the management of status epilepticus in a young infant. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2006;10(1):19-21.
137. Fortune PM, Wagstaff M, Petros AJ. Cerebro-splanchnic oxygenation ratio (CSOR) using near infrared spectroscopy may be able to predict splanchnic ischaemia in neonates. *Intensive care medicine*. 2001;27(8):1401-7.
138. Dotta A, Rechichi J, Campi F, Braguglia A, Palamides S, Capolupo I, et al. Effects of surgical repair of congenital diaphragmatic hernia on cerebral hemodynamics evaluated by near-infrared spectroscopy. *Journal of pediatric surgery*. 2005;40(11):1748-52.
139. Conforti A, Giliberti P, Mondì V, Valfre L, Sgro S, Picardo S, et al. Near infrared spectroscopy: experience on esophageal atresia infants. *Journal of pediatric surgery*. 2014;49(7):1064-8.
140. Fenik JC, Rais-Bahrami K. Neonatal cerebral oximetry monitoring during ECMO cannulation. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2009;29(5):376-81.
141. Ancora G, Maranella E, Grandi S, Sbravati F, Coccolini E, Savini S, et al. Early predictors of short term neurodevelopmental outcome in asphyxiated cooled infants. A combined brain amplitude integrated electroencephalography and near infrared spectroscopy study. *Brain & development*. 2013;35(1):26-31.
142. Toet MC, Lemmers PM, van Schelven LJ, van Bel F. Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome. *Pediatrics*. 2006;117(2):333-9.
143. Lemmers PM, Zwanenburg RJ, Benders MJ, de Vries LS, Groenendaal F, van Bel F, et al. Cerebral oxygenation and brain activity after perinatal asphyxia: does hypothermia change their prognostic value? *Pediatric research*. 2013;74(2):180-5.

144. Meek JH, Elwell CE, McCormick DC, Edwards AD, Townsend JP, Stewart AL, et al. Abnormal cerebral haemodynamics in perinatally asphyxiated neonates related to outcome. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 1999;81(2):F110-5.
145. Shellhaas RA, Thelen BJ, Bapuraj JR, Burns JW, Swenson AW, Christensen MK, et al. Limited short-term prognostic utility of cerebral NIRS during neonatal therapeutic hypothermia. *Neurology*. 2013;81(3):249-55.
146. Peng S, Boudes E, Tan X, Saint-Martin C, Shevell M, Wintermark P. Does Near-Infrared Spectroscopy Identify Asphyxiated Newborns at Risk of Developing Brain Injury During Hypothermia Treatment? *American journal of perinatology*. 2015.
147. Gucuyener K, Beken S, Ergenekon E, Soysal S, Hirfanoglu I, Turan O, et al. Use of amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) and near infrared spectroscopy findings in neonates with asphyxia during selective head cooling. *Brain & development*. 2012;34(4):280-6.
148. Pichler G, Cheung PY, Aziz K, Urlesberger B, Schmolzer GM. How to monitor the brain during immediate neonatal transition and resuscitation? A systematic qualitative review of the literature. *Neonatology*. 2014;105(3):205-10.
149. Underwood MA, Milstein JM, Sherman MP. Near-infrared spectroscopy as a screening tool for patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology*. 2007;91(2):134-9.
150. Lemmers PM, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics*. 2008;121(1):142-7.
151. Zaramella P, Freato F, Quaresima V, Ferrari M, Bartocci M, Rubino M, et al. Surgical closure of patent ductus arteriosus reduces the cerebral tissue oxygenation index in preterm infants: a near-infrared spectroscopy and Doppler study. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2006;48(3):305-12.
152. Chock VY, Ramamoorthy C, Van Meurs KP. Cerebral oxygenation during different treatment strategies for a patent ductus arteriosus. *Neonatology*. 2011;100(3):233-40.
153. Hyttel-Sorensen S, Pellicer A, Alderliesten T, Austin T, van Bel F, Benders M, et al. Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial. *Bmj*. 2015;350:g7635.
154. Roll C, Knief J, Horsch S, Hanssler L. Effect of surfactant administration on cerebral haemodynamics and oxygenation in premature infants--a near infrared spectroscopy study. *Neuropediatrics*. 2000;31(1):16-23.
155. Vanderhaegen J, Naulaers G, Vanhole C, De Smet D, Van Huffel S, Vanhaesebrouck S, et al. The effect of changes in tPCO2 on the fractional tissue oxygen extraction--as measured by near-infrared spectroscopy--in neonates during the first days of life. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2009;13(2):128-34.
156. Lemmers PM, Toet M, van Schelven LJ, van Bel F. Cerebral oxygenation and cerebral oxygen extraction in the preterm infant: the impact of respiratory distress syndrome. *Experimental brain research*. 2006;173(3):458-67.
157. Alderliesten T, Lemmers PM, Smarius JJ, van de Vosse RE, Baerts W, van Bel F. Cerebral oxygenation, extraction, and autoregulation in very preterm infants who develop peri-intraventricular hemorrhage. *The Journal of pediatrics*. 2013;162(4):698-704 e2.
158. Noori S, McCoy M, Anderson MP, Ramji F, Seri I. Changes in cardiac function and cerebral blood flow in relation to peri/intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *The Journal of pediatrics*. 2014;164(2):264-70 e1-3.
159. Norooz F, Urlesberger B, Giordano V, Klebermasz-Schrehof K, Weninger M, Berger A, et al. Decompressing posthaemorrhagic ventricular dilatation significantly improves regional cerebral oxygen saturation in preterm infants. *Acta paediatrica*. 2015.
160. Bailey SM, Hendricks-Munoz KD, Mally P. Splanchnic-cerebral oxygenation ratio as a marker of preterm infant blood transfusion needs. *Transfusion*. 2012;52(2):252-60.
161. Sandal G, Oguz SS, Erdevi O, Akar M, Uras N, Dilmen U. Assessment of red blood cell transfusion and transfusion duration on cerebral and mesenteric oxygenation using near-infrared spectroscopy in preterm infants with symptomatic anemia. *Transfusion*. 2014;54(4):1100-5.
162. van Hoften JC, Verhagen EA, Keating P, ter Horst HJ, Bos AF. Cerebral tissue oxygen saturation and extraction in preterm infants before and after blood transfusion. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2010;95(5):F352-8.
163. Marin T, Josephson CD, Kosmetatos N, Higgins M, Moore JE. Feeding preterm infants during red blood cell transfusion is associated with a decline in postprandial mesenteric oxygenation. *The Journal of pediatrics*. 2014;165(3):464-71 e1.
164. Cortez J, Gupta M, Amaram A, Pizzino J, Sawhney M, Sood BG. Noninvasive evaluation of splanchnic tissue oxygenation using near-infrared spectroscopy in preterm neonates. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2011;24(4):574-82.

Bibliografía

165. Cerbo RM, Maragliano R, Pozzi M, Strocchio L, Mostert M, Manzoni P, et al. Global perfusion assessment and tissue oxygen saturation in preterm infants: where are we? *Early human development*. 2013;89 Suppl 1:S44-6.
166. Corvaglia L, Martini S, Battistini B, Rucci P, Aceti A, Faldella G. Bolus vs. continuous feeding: effects on splanchnic and cerebral tissue oxygenation in healthy preterm infants. *Pediatric research*. 2014;76(1):81-5.
167. Dani C, Pratesi S, Barp J, Bertini G, Gozzini E, Mele L, et al. Near-infrared spectroscopy measurements of splanchnic tissue oxygenation during continuous versus intermittent feeding method in preterm infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2013;56(6):652-6.
168. Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, Madero R, Gaya F, Quero J, et al. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics*. 2005;115(6):1501-12.
169. Roescher AM, Timmer A, van der Laan ME, Erwich JJ, Bos AF, Kooi EM, et al. In preterm infants, ascending intrauterine infection is associated with lower cerebral tissue oxygen saturation and higher oxygen extraction. *Pediatric research*. 2015.
170. Verhagen EA, Kooi EM, van den Berg PP, Bos AF. Maternal antihypertensive drugs may influence cerebral oxygen extraction in preterm infants during the first days after birth. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2013;26(9):871-6.
171. Balegar KK, Stark MJ, Briggs N, Andersen CC. Early cerebral oxygen extraction and the risk of death or sonographic brain injury in very preterm infants. *The Journal of pediatrics*. 2014;164(3):475-80 e1.
172. Anderson PJ, Doyle LW. Cognitive and educational deficits in children born extremely preterm. *Seminars in perinatology*. 2008;32(1):51-8.
173. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR, et al. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2005;90(2):F134-40.
174. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics*. 2007;119(1):37-45.
175. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics*. 2005;115(4):997-1003.
176. Samara M, Marlow N, Wolke D, Group EPS. Pervasive behavior problems at 6 years of age in a total-population sample of children born at ≤ 25 weeks of gestation. *Pediatrics*. 2008;122(3):562-73.
177. Wolke D, Samara M, Bracewell M, Marlow N, Group EPS. Specific language difficulties and school achievement in children born at 25 weeks of gestation or less. *The Journal of pediatrics*. 2008;152(2):256-62.
178. McNeill S, Gatenby JC, McElroy S, Engelhardt B. Normal cerebral, renal and abdominal regional oxygen saturations using near-infrared spectroscopy in preterm infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2011;31(1):51-7.
179. Lemmers PM, van Bel F. Left-to-right differences of regional cerebral oxygen saturation and oxygen extraction in preterm infants during the first days of life. *Pediatric research*. 2009;65(2):226-30.
180. Kurth CD, Steven JL, Montenegro LM, Watzman HM, Gaynor JW, Spray TL, et al. Cerebral oxygen saturation before congenital heart surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2001;72(1):187-92.
181. Hoffman GM, Brosig CL, Mussatto KA, Tweddell JS, Ghanayem NS. Perioperative cerebral oxygen saturation in neonates with hypoplastic left heart syndrome and childhood neurodevelopmental outcome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013;146(5):1153-64.
182. Wintermark P, Hansen A, Warfield SK, Dukhovny D, Soul JS. Near-infrared spectroscopy versus magnetic resonance imaging to study brain perfusion in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *NeuroImage*. 2014;85 Pt 1:287-93.
183. Zaramella P, Saraceni E, Freato F, Falcon E, Suppiej A, Milan A, et al. Can tissue oxygenation index (TOI) and cotside neurophysiological variables predict outcome in depressed/asphyxiated newborn infants? *Early human development*. 2007;83(8):483-9.
184. Hellström-Westas L, Rosén I, de Vries LS, Greisen G. Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants. *NeoReviews*. 2006;7(2):e76-e87.
185. Burgos Rodríguez R, Chicharro Molero JA, Bobenrieth Astete MA, Escuela Andaluza de Salud Pública. *Metodología de investigación y escritura científica en clínica*. Granada: Escuela andaluza de salud pública; 1994. XVI, 457 p. p.
186. Doménech Massons JM, Navarro JB. *Regresión logística binaria, multinomial, de Poisson y binomial negativa*. 8a ed. Sant Boi de Llobregat: Signo; 2014. 281 p. p.

187. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *The New England journal of medicine*. 2005;353(15):1574-84.
188. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Laptook AR, Bara R, Ehrenkranz RA, et al. Predictive value of an early amplitude integrated electroencephalogram and neurologic examination. *Pediatrics*. 2011;128(1):e112-20.
189. de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term outcome after neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2010;95(3):F220-4.
190. van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *European journal of pediatrics*. 2007;166(7):645-54.
191. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatric neurology*. 2005;32(1):11-7.
192. Smit E, Liu X, Jary S, Cowan F, Thoresen M. Cooling neonates who do not fulfil the standard cooling criteria - short- and long-term outcomes. *Acta paediatrica*. 2015;104(2):138-45.
193. Shah DK, Wusthoff CJ, Clarke P, Wyatt JS, Ramaiah SM, Dias RJ, et al. Electrographic seizures are associated with brain injury in newborns undergoing therapeutic hypothermia. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2014;99(3):F219-24.
194. Dehaes M, Aggarwal A, Lin PY, Rosa Fortuno C, Fenoglio A, Roche-Labarbe N, et al. Cerebral oxygen metabolism in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy during and after therapeutic hypothermia. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2014;34(1):87-94.
195. Pichler G, Avian A, Binder C, Zotter H, Schmolzer GM, Morris N, et al. aEEG and NIRS during transition and resuscitation after birth: promising additional tools; an observational study. *Resuscitation*. 2013;84(7):974-8.

8. Apéndice

8. APÉNDICE

8.1. Correlación de los valores de rScO₂ con otras variables estudiadas

En las **tablas 53- 56** se muestra la relación de los valores de rScO₂ con las variables: temperatura, soporte respiratorio, afectación extraneural, afectación cardiovascular y necesidad de soporte con drogas vasoactivas. No se ha encontrado asociación entre los valores de rScO₂ y la utilización de sedoanalgesia (fentanilo y/o morfina y/o midazolam).

Tabla 53 | Modelo de regresión logística entre los valores de rScO₂ y la temperatura

Intervalo horario	n (rScO ₂ /T ^a)	rScO ₂ (%)*	T ^a (°C)*	Rho Spearman	P
Global 0-96h	1654/1641	80 (36-95)	33,1 (28,9-38)	-0,15	0,0001
0-6h	36/107	81 (57-95)	33,8 (31,6-37)	-0,012	0,95
6-24h	317/372	78 (36-95)	33 (28,9-35)	-0,09	0,099
24-48	461/460	79 (38-95)	32,9 (30,8-37,9)	-0,25	0,0001
48-72	414/421	82 (55-95)	33 (30-37,4)	-0,06	0,16
72-96	426/281	79 (42-95)	35,8 (32-38)	-0,3	0,0001

* mediana (mín-máx)

Atendiendo a la variable temperatura de manera categórica dividiendo la misma en dos categorías, $\leq 34^{\circ}\text{C}$ y $> 34^{\circ}\text{C}$, podemos observar que cuando la temperatura es más baja (igual o inferior a 34°C) los valores de rScO₂ son más altos (**Figura 42**). Sin embargo, las diferencias son de 81% de mediana de rScO₂ cuando la T^o es $< 34^{\circ}\text{C}$ frente al 78% en el grupo de T^a $>34^{\circ}\text{C}$, por lo que la relevancia clínica es muy escasa.

Fig. 42 | Valores de rScO₂ en función de la T^a (< o > 34°C) y el tiempo

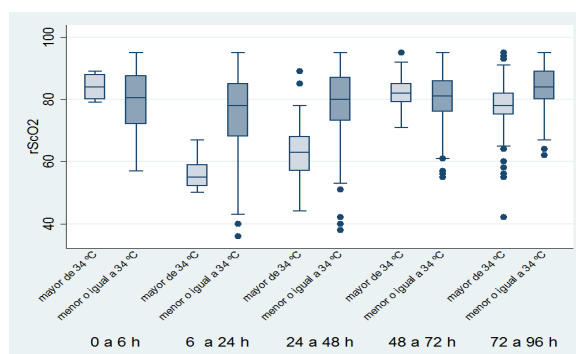


Tabla 54 | Modelo de regresión logística entre los valores de rScO₂ y el soporte respiratorio

Intervalo horario	LR/P	Valores rScO ₂	OR	IC 95%	P
6-24h	LR 29,49 p= 0,0001	<55	6,4	1,09-21,4	0,003
		>90	10,15	2,39-43,13	0,002
24-48h	LR 1,4 p= 0,23	<55			
		>90	1,46	0,77-2,8	0,250
48-72h	LR 23,66 p= 0,0001	<55	1		
		>90	0,20	0,1-0,39	0,001
72-96h	LR 10,49 p= 0,001	<55	1		
		>90	0,23	0,09-0,59	0,02

Tabla 55 | Modelo de regresión logística entre los valores de rScO₂ y la afectación multisistémica

Intervalo horario	LR/P	Valores rScO ₂	OR	IC 95%	P
6-24h	LR 6,4 p= 0,014	<55	1		
		>90	4,63	1,07-19,80	0,039
24-48h	LR 0,34 p= 0,56	<55	1		
		>90	0,8	0,38-1,67	0,550
48-72h	LR 7,29 p= 0,007	<55	1		
		>90	0,36	0,18-0,731	0,005
72-96h	LR 5,29 P= 0,021	<55	1		
		>90	0,278	0,1-0,75	0,012

Tabla 56 | Modelo de regresión logística entre los valores de rScO₂ y la afectación cardiovascular

Intervalo horario	LR/P	Valores rScO ₂	OR	IC 95%	P
6-24h	LR 11,13 p=0,0008	< 55	1		
		> 90	6,72	1,57 - 28,71	0,010
24-48h	LR 0,27 P=0,6	< 55			
		> 90	1,20	0,58 - 2,5	0,610
48-72h	LR 3,90 P=0,048	< 55	1		
		> 90	0,49	0,25 - 0,97	0,042
72-96h	LR 1,54 P= 0,214	<55			
		>90	0,523	0,197-1,39	0,19

