Oxigenación cerebral y actividad eléctrica tras la asfixia al nacer: su relación con el resultado evolutivo

Mona C. Toet, MD[a], Petra M.A. Lemmers, MD[a], Leonard J. van Schelven[b], y Frank van Bel, MD, PhD[a]

OBJETIVO: **Determinar el valor de la saturación cerebral de oxígeno (rSO_2), la extracción de oxígeno (FTOE) medida por espectroscopia casi infrarroja (NIRS) y del electroencefalograma integrado por amplitud (aEEG) tras la asfixia al nacer, respecto al resultado del desarrollo neurológico.**

MÉTODOS: **Durante las 48 h siguientes a una intensa asfixia al nacer, se realizó la monitorización simultánea de la rSO_2 medida por NIRS, la FTOE y el aEEG, junto a la saturación arterial de oxígeno (SaO_2) y la presión arterial en 18 recién nacidos a término. El cálculo de la FTOE correspondió a la fórmula (SaO_2 – rSO_2)/SaO_2. A los 3, 9 y 18 meses, así como a los 3 y 5 años de edad, se valoró el resultado del desarrollo neurológico. A las 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 y 48 h de vida se calculó el valor medio de SaO_2, rSO_2, FTOE y presión arterial durante un período de 1 h. Aplicamos un modelo de regresión gradual para determinar la contribución relativa de rSO_2, FTOE y aEEG al resultado del desarrollo.**

RESULTADOS: **Nueve recién nacidos fallecieron durante el período neonatal a causa del deterioro neurológico, y 8 niños presentaron un resultado normal a los 5 años de edad. Un niño mostró discapacidad del aprendizaje y diplejía leve. La rSO_2 y la FTOE fueron estables en los neonatos con resultado normal. En los recién nacidos con resultado adverso, la rSO_2 aumentó y la FTOE disminuyó pasadas las 24 h de vida (rSO_2 del 65 frente al 84%, a las 12 y 48 h, respectivamente [$p < 0,001$]; FTOE de 0,32 frente a 0,12, a las 12 y 48 h, respectivamente [$p < 0,001$]). El aEEG mostró la relación más estrecha con el resultado (valor de F, 123,28). La rSO_2 también mostró una correlación significativa a las 24 h del nacimiento (valor de F, 90,18).**

CONCLUSIONES: **La saturación cerebral de oxígeno (rSO_2) y la extracción cerebral de oxígeno (FTOE) parecen reflejar un fracaso secundario de la energía. El aEEG tras la asfixia intensa al nacer mostró la relación más estrecha con el resultado.**

La incidencia de encefalopatía hipóxica isquémica (EHI) ha permanecido constante durante las cuatro últimas décadas, y oscila entre 1 y 6/1.000 nacidos vivos (3-4/1.000; 1-6/1.000)[1,2]. En los próximos años puede hacerse realidad una intervención terapéutica que disminuya la muerte neuronal tardía o la muerte celular programada tras la asfixia al nacer[3-8]. En este sentido, la bibliografía califica de sólo limitado el valor de predicción de parámetros tempranos, como la monitorización de la frecuencia cardíaca fetal, la acidemia en la arteria umbilical, las puntuaciones de Apgar, o la combinación de estas tres variables[9,10]. Los factores de predicción importantes y disponibles a las pocas horas de vida fueron el inicio tardío de la respiración, la administración de masaje cardíaco y las convulsiones. Según una previsión de probabilidades > 0,50, la sensibilidad a los 60 min de vida del modelo de predicción fue del 85%, y su especificidad del 68%[11].

Las técnicas de imagen, como la ecografía craneal y la resonancia magnética (RM), sólo son útiles para el pronóstico transcurridas al menos 24 h desde el nacimiento[12-14]. La neurofisiología, los potenciales provocados[15] y el más ampliamente utilizado electroencefalograma (EEG) tienen un conocido valor durante las primeras 24 h[16-18].

Las unidades de cuidados intensivos neonatales utilizan con frecuencia creciente el EEG de un solo canal integrado en amplitud (aEEG), que tiene una gran concordancia con el EEG estándar de numerosos canales[19], además de un gran valor pronóstico tras la asfixia al nacer ya a las 3 h del nacimiento[20-25]. Por tanto, esta técnica se utiliza para mejorar la especificidad de la selección de casos y para controlar la intensidad de la lesión de los pacientes en la intervención neuroprotectora tras la asfixia al nacer[8].

También la espectroscopia casi infrarroja (NIRS), que monitoriza de forma incruenta la hemodinámica y la oxigenación cerebral, puede utilizarse como herramienta de pronóstico[26-28]. La investigación experimental ha demostrado que los cambios de la hemoglobina oxigenada,

[a]Departments of Neonatology. University Medical Center Utrecht/Wilhelmina Children's Hospital, Utrecht, Holanda.
[b]Biomedical Engineering. University Medical Center Utrecht/Wilhelmina Children's Hospital, Utrecht, Holanda.

Correspondencia: Mona C. Toet, MD. Department of Neonatology, KE04.123.1. University Medical Center Utrecht/Wilhelmina Children's Hospital, PO Box 85090, 3508 AB Utrecht, Netherlands (correo electrónico: m.toet@umcutrecht.nl).

desoxigenada y total, medidos por NIRS y utilizados en la estimación del volumen sanguíneo y el flujo sanguíneo cerebral, pueden indicar la oxigenación cerebral[29]. También ha demostrado que los patrones del cambio de la oxigenación de la hemoglobina están particularmente relacionados con la gravedad del daño cerebral[5,7]. Sin embargo, las limitaciones prácticas, especialmente los problemas de fijación de los sensores, que producen artefactos de movimiento, nos impiden emplear los parámetros antes mencionados durante períodos más dilatados en la práctica clínica.

No obstante, la oxigenación cerebral fraccionada (rSO_2) medida con NIRS es un indicador fidedigno de los cambios de la oxigenación del tejido cerebral[30-32]. Al ofrecer valores absolutos, la rSO_2 depende mucho menos de los artefactos de movimiento, lo que posibilita la comparación durante prolongados períodos de tiempo en la práctica clínica. La extracción fraccionada por el tejido cerebral (FTOE) puede calcularse a partir de la rSO_2 y de la saturación arterial de oxígeno (v. también la sección Métodos)[31,32].

Dado que tanto la rSO_2 como la FTOE son parámetros estables y de fácil e incruenta monitorización en la práctica clínica[32,33], iniciamos un estudio para determinar el valor de la saturación cerebral de oxígeno (rSO_2) y de la extracción fraccionada de oxígeno (FTOE), medidos con NIRS durante las 48 h siguientes a una asfixia al nacer, respecto al resultado del desarrollo neurológico, y comparar su valor pronóstico con el del aEEG.

PACIENTES Y MÉTODOS

Para este estudio seleccionamos a los recién nacidos a término con asfixia grave y edad gestacional superior a 37 semanas, ingresados en nuestra unidad terciaria de cuidados intensivos neonatales antes de las 24 h de vida. Los niños diagnosticados de asfixia cumplieron al menos tres de los siguientes criterios: *a)* signos de asfixia intrauterina, indicada por desaceleraciones tardías en la monitorización fetal o por líquido amniótico meconial; *b)* pH de la sangre arterial de cordón < 7,10; *c)* retraso del inicio de la respiración espontánea, con necesidad de ventilación artificial durante al menos 5 min; *d)* puntuación de Apgar < 5 a los 5 min, y *e)* fracaso multiorgánico. Los neonatos con infección del sistema nervioso central, anomalías congénitas, alteraciones cromosómicas o hipoglucemia prolongada fueron excluidos del estudio.

Tras el ingreso, el neonatólogo asistencial tomó un registro continuo del aEEG (Cerebral Function Monitor, CFM 4640, Lectromed, Devices Ltd., Reino Unido), además de la NIRS (INVOS 4100, Somanetics Corp., Troy, Mich). Se obtuvo el consentimiento informado de los padres en todos los casos. El registro del aEEG y la NIRS se mantuvo durante al menos 48 h. La medición de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la saturación arterial de oxígeno (SaO_2) fue simultánea con NIRS y aEEG. Todas las variables fueron recogidas y almacenadas simultáneamente en un ordenador personal para su análisis posterior (programa informático Poly 5, Inspector Research Systems, Amsterdam, Holanda), con una frecuencia de muestreo de 10 Hz. El comité de ética de nuestro hospital aprobó el estudio. La clasificación de la EHI siguió los criterios de Sarnat[34].

Monitorización de la oxigenación cerebral con espectroscopia casi infrarroja

En la monitorización incruenta de la hemodinámica y la oxigenación cerebral utilizamos la espectroscopia casi infrarroja (NIRS) transcraneal (INVOS 4100, Somanetics Corp., Troy, Mich). Fijamos un transductor autoadhesivo que contenía el diodo emisor de luz y 2 sensores a distancia sobre el parietal izquierdo del cráneo neonatal[35,36]. El cálculo de la rSO_2 en la evaluación de la oxigenación cerebral fraccionada provino de la diferencia de señal obtenida con estos 2 sensores, y se expresó como el porcentaje ponderado de hemoglobina oxigenada venosa (hemoglobina oxigenada/hemoglobina total [hemoglobina oxigenada + hemoglobina desoxigenada])[33,37]. Por ofrecer valores absolutos, la rSO_2 depende mucho menos de los artefactos de movimiento y posibilita la comparación durante el tiempo transcurrido[31,37]. Podemos calcular la FTOE a partir de la rSO_2 y la SaO_2. Para estudiar el equilibrio entre suministro y consumo de oxígeno podemos considerar la medición de la FTOE como una proporción: $(SaO_2 - rSO_2)/SaO_2$. El aumento de la FTOE refleja un aumento de la extracción de oxígeno por el tejido cerebral y apunta a un mayor consumo de oxígeno en relación con el suministro. Por otra parte, la disminución de la FTOE indica una menor utilización del oxígeno por el tejido cerebral en comparación con el suministro[31].

Monitorización del EEG integrado por amplitud

Para monitorizar la actividad eléctrica cerebral utilizamos un registro aEEG del monitor de función cerebral (CFM 4640, Lectromed Devices Ltd., Oxford, Reino Unido). El CFM registra un EEG de un solo canal a partir de 2 electrodos parietales. La señal filtrada se rectifica, suaviza e integra por amplitud. En concreto reconocemos distintos patrones del aEEG: trazado plano (FT) (voltaje muy bajo, trazado prácticamente inactivo [isoeléctrico] con actividad inferior a 5 μV); voltaje continuo sumamente bajo (CLV) (patrón de fondo continuo de muy bajo voltaje [cercano o inferior a 5 μV]); brote-supresión (BS) (patrón de fondo discontinuo; períodos de muy bajo voltaje [inactividad] mezclados con brotes de mayor amplitud); voltaje normal discontinuo (DNV) (trazado discontinuo, con voltaje predominante superior a 5 μV), y voltaje normal continuo (CNV)[19,20] (actividad continua con voltaje de 10-25 [–50] μV).

También pudimos identificar la actividad epiléptica (patrón característico, con aumento de amplitud durante la actividad convulsiva y menor voltaje en el período postictal), que clasificamos como: convulsión aislada, convulsiones repetitivas (≥ 3 descargas durante un período de 30 min) y estado epiléptico ("patrón en dientes de sierra"). Analizamos posteriormente los trazados, teniendo en cuenta tanto la actividad de fondo como la presencia de actividad convulsiva.

Valoración del resultado del desarrollo neurológico

Visitamos a los supervivientes en la consulta de seguimiento a los 3, 9 y 18 meses, y a los 3 y 5 años. Los médicos que realizan el seguimiento desconocen los resultados del aEEG y de la FTOE/rSO_2. La evaluación del resultado utilizó la Griffiths Mental Development Scale y la puntuación de Amiel-Tison y Grenier y Touwen. Para evaluar más detenidamente la función motora, utilizamos la AIMS durante los primeros 18 meses de edad y el Movement ABC a los 5 años de edad[38-41]. En cada visita a la consulta de seguimiento se realizó una evaluación neurológica completa, y clasificamos la parálisis cerebral (PC) según los criterios de Hagberg et al[1]. Diagnosticamos un retraso global si el CD era < 85 a los 18-24 meses de edad, aplicando la Griffiths Mental Development Scale.

Diseño del estudio

Calculamos, durante períodos de 1 h, los valores medios de SaO_2, rSO_2, FTOE y presión arterial media (PAM) a las 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 y 48 h del nacimiento. Analizamos por separado el patrón de fondo del aEEG en estos mismos momentos. Para analizar los datos del aEEG utilizamos un sistema de puntuación representativo de los distintos patrones de fondo: CNV = 5; DNV = 4; BS = 3; CLV = 2 y FT = 1.

Análisis estadístico

Expresamos los datos como media ± desviación estándar (DE) o como mediana y rango, según fuera oportuno. Las diferencias de los datos clínicos, la presión arterial entre los niños con resultado favorable o adverso fueron comparadas con el test de la t de Student o el de la χ^2, según fuera apropiado. Las diferencias de

rSO_2, FTOE y la puntuación del aEEG según la edad posnatal fueron evaluadas mediante ANOVA para mediciones repetidas, seguidas del procedimiento de Scheffe si encontramos una diferencia significativa. Utilizamos el test de la U de Mann-Whitney para evaluar los cambios de rSO_2, FTOE y la puntuación del aEEG entre los grupos en distintos momentos. Aplicamos el análisis de regresión gradual (procedimiento anterógrado) para revelar si el resultado, favorable o adverso (variable dependiente), estaba relacionado con la rSO_2, la FTOE o la puntuación del aEEG (variables independientes). Optamos por este modelo estadístico porque selecciona la variable independiente con la máxima predicción de la variable dependiente (máxima correlación con la variable dependiente [en nuestro caso el resultado] a juzgar por la magnitud del valor de F). Realizamos una regresión lineal simple para ilustrar las relaciones entre aEEG y rSO_2 y FTOE. Para el análisis estadístico utilizamos el Statview© II (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA, Estados Unidos). Aceptamos la significación estadística a partir de un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

El estudio incluyó inicialmente a 22 pacientes. Un lactante fue excluido durante el seguimiento al diagnosticarle un síndrome. No dispusimos de los datos de la NIRS antes de las 24 h de vida de 3 lactantes. Así pues, el estudio utilizó los datos de 18 neonatos. Quince habían nacido extramuros. Nueve recién nacidos fallecieron en el período neonatal tras un grave deterioro neurológico, y fueron clasificados como resultados adversos. Ocho de ellos tenían una encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) de grado III de Sarnat[34], y uno una encefalopatía de grado II. Dos pacientes (números 3 y 17) fallecieron antes de las 48 h de vida. La mediana de edad al inicio del estudio fue de 5 h. Nuestra pauta es retirar los cuidados intensivos cuando la combinación de neurofisiología (aEEG, EEG estándar, potenciales provocados [SEP, VEP]) e imagen cerebral (ecografía, RM) es gravemente anormal en dos o más ocasiones y apunta a un daño cerebral intenso.

Los 9 neonatos restantes fueron seguidos durante al menos 2 años. Siete de ellos tenían una EHI de grado II. La intensidad de la EHI no pudo determinarse en 2 pacientes a causa de la parálisis muscular. La mediana de edad al inicio del estudio fue de 2 h. Ocho niños tuvieron un CD normal (rango, 93-128), y fueron clasificados como resultado favorable. Un niño (paciente 11) con dificultades del aprendizaje mostró también una diplejía leve; tuvo un infarto venoso de origen prenatal y una dilatación ventricular en el período neonatal. La tabla 1

TABLA 1. **Datos de los pacientes**

N.º de pacientes	EG	Peso al nacer	Apgar a los 5 min	Inicio de la monitorización	Ecografía craneal	Tiempo CNV/SW	RM	CD al seguimiento	Diagnóstico clínico	Apoyo respiratorio	Apoyo circulatorio
1	40	3.175	7	7 h	SCL	–		[b]	EHI 3/ convulsiones	primario, HPPRN	dopamina
2	38	3.250	2	3,5 h	normal[a]	–		[b]	EHI 3/ convulsiones	primario, HPPRN	dopamina, dobutamina, adrenalina
3	39	3.600	5	1 h	GBT	–	GBT	[b]	EHI 3/ convulsiones	primario	dopamina
4	40	4.150	2	2 h	GBT	–	GBT	[b]	EHI 3/ convulsiones	primario	–
5	39	3.415	5	21 h	SCL	–		[b]	EHI 3/ convulsiones	secundario	
6	40	4.090	2	19 h	SCL	–		[b]	EHI 3/ convulsiones	secundario	–
7	40	3.580	6	10 h	normal	12 h		128	asfixia/ paralizado	primario, HPPRN, HFO, NO	dopamina, isoprenalina
8	37	2.240	6	4 h	WML	30 h		93	EHI 2	primario, HPPRN, HFO	dopamina, dobutamina, corticoides
9	39	2.550	3	8 h	WML transitoria	12 h/30 h	WML sutil	99	EHI 2/ convulsiones	primario	–
10	41	3.250	1	2 h	WML	3 h		103	EHI 2/ convulsiones	primario	líquidos
11	40	3.080	6	2 h	HIV + IV/ PHVD	3 h	WML	99 diplejía leve	EHI2/ convulsiones/ HIV-infarto venoso/ PHVD	primario	dopamina, dobutamina, isoprenalina
12		2.555	2	1 h	SCL transitoria	6 h/6 h		112	EHI 2/ convulsiones	–	dopamina
13	40	3.450	5	2 h	normal	3		116	asfixia/ paralizado	secundario, HPPRN	dopamina, dobutamina
14	39	2.950	5	1 h	GBT	12 h/48 h	GBT	114	EHI 2/ convulsiones	primario	dopamina
15	41	2.950	2	5 h	GBT	18 h	GBT	95	EHI 2/ convulsiones	primario	dopamina
16	39	4.850	6	3 h	GBT	-		[b]	EHI 3/ convulsiones	primario	–
17	39	3.320	4	5 h	GBT	-		[b]	EHI 3/ convulsiones	primario	–
18	40	3.175	7	16 h	GBT	-		[b]	EHI 2/ convulsiones	primario	dopamina

SCL: lesiones subcorticales; GBT: ganglios basales y tálamos; WML: lesiones de la sustancia blanca; HIV: hemorragia intraventricular; PHVD: dilatación ventricular poshemorrágica; IV: infarto venoso; CNV: voltaje normal continuo; SW: ciclo sueño-vigilia; primario: inmediatamente después de nacer; HPPRN: hipertensión pulmonar del recién nacido; HFO: oscilación de gran frecuencia; NO: óxido nítrico.
[a]Este recién nacido falleció antes de las 24 h de vida, antes de la posible evolución de anomalías ecográficas.
[b]Estos pacientes fallecieron durante el período neonatal.

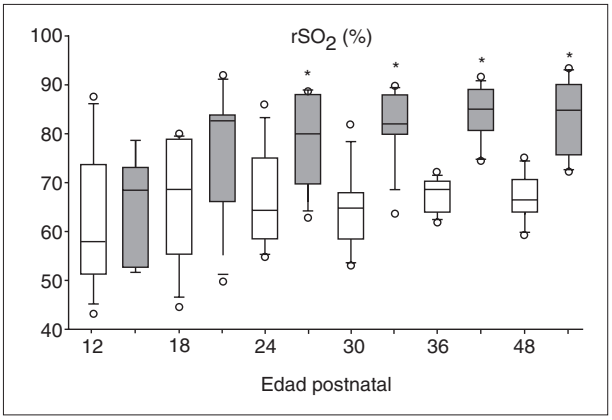

Fig. 1. Saturación cerebral de oxígeno regional (rSO_2) en distintos momentos tras la asfixia al nacer: resultado adverso (cajas grises) frente a buen resultado (cajas blancas).

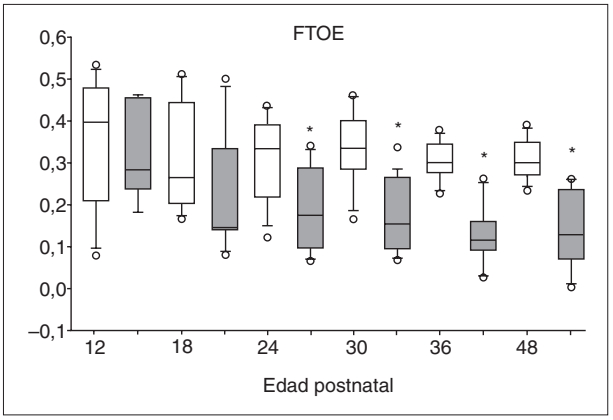

Fig. 2. Extracción cerebral fraccionada de oxígeno (FTOE) en distintos momentos tras la asfixia al nacer: resultado adverso (cajas grises) frente a buen resultado (cajas blancas).

enumera las características y los datos de seguimiento de los 18 neonatos.

Medimos simultáneamente la PAM y la SaO_2 con NIRS, y el aEEG pudo mantenerse en los límites normales en todos los pacientes, con ayuda o no de apoyo inotrópico (tabla 1). Once recién nacidos necesitaron apoyo inotrópico para mantener una PAM superior a 40 mmHg. La concentración sérica máxima de creatinina osciló entre 80 y 320 µmol/l en el grupo de resultado adverso, y entre 31 y 213 µmol/l en el grupo de resultado favorable. Los valores máximos de ASAT y ALAT oscilaron entre 80 y 478 U/l y 23 y 140 U/l en el grupo de resultado adverso, y entre 108 y 396 U/l y 58 y 93 U/l en el grupo de resultado favorable.

El empleo de técnicas de neuroimagen detectó las lesiones (ecografía los días 1, 2, 3, 5 y 7, y RM los días 4-7). A sólo 6 de estos niños se les realizó también una RM durante la primera semana de vida, ya que estaban demasiado enfermos para el traslado o habían fallecido antes de realizar la RM (tabla 1). Siete recién nacidos presentaron anomalías en los ganglios basales y en la región talámica. En un recién nacido (paciente 2), la ecografía craneal fue demasiado temprana (antes de las 24 h) para detectar la evolución de las anomalías. Cuatro recién nacidos tenían anomalías en la región subcortical de la sustancia blanca y 3 en la región periventricular de la sustancia blanca. Un neonato presentó una hemorragia intraventricular con infarto venoso y dilatación del ventrículo que necesitó drenaje. Las imágenes de 2 recién nacidos carecieron de anomalías.

NIRS

Los valores de rSO_2 de los recién nacidos con resultado normal se mantuvieron estables, con cifras del 50-70%[30,33], pero en los recién nacidos con resultado adverso aumentaron a valores superiores a la normalidad pasadas las 24 h de vida (fig. 1). A partir de las 24 h, los valores de la rSO_2 de los recién nacidos con resultado adverso fueron significativamente mayores que los que tuvieron un resultado favorable (24 h: $p < 0,05$; 30 h: $p < 0,001$; 36 h: $p < 0,001$; 48 h: $p < 0,001$, respectivamente). Los valores de la rSO_2 del grupo de resultado adverso aumentaron significativamente con el tiempo ($p < 0,001$ al comparar el valor a las 48 h con el de las 12 h).

La FTOE ($[SaO_2 - rSO_2]/SaO_2$) también se mantuvo estable en los recién nacidos con resultado normal, pero disminuyó pasadas las 24 h en los neonatos con resultado adverso (fig. 2). A partir de las 24 h, los valores de la FTOE de los recién nacidos con resultado adverso fueron significativamente menores que los que tuvieron un resultado favorable (24 h: $p < 0,05$; 30 h: $p < 0,001$; 36 h: $p < 0,001$; 48 h: $p < 0,001$, respectivamente). El valor de la FTOE del grupo de resultado adverso disminuyó significativamente con el tiempo ($p < 0,001$ al comparar el valor a las 48 h con el de las 12 h).

aEEG

Dispusimos de datos suficientes para comparar los 2 grupos, el de buen resultado y el de resultado adverso, a partir de las 12 h de vida (fig. 3). El aEEG fue significativamente distinto en los dos grupos en todos los momentos de comparación (12 h: $p < 0,001$; 18 h: $p < 0,001$; 24 h: $p < 0,001$; 30 h: $p < 0,001$; 36 h: $p < 0,001$; 48 h: $p < 0,001$).

En la tabla 1 se muestra el momento de aparición del CNV. Durante las 48 h del período de estudio sólo pudimos identificar el ciclo sueño-vigilia en 3 recién nacidos. Todos ellos fueron normales en el seguimiento.

Pudimos identificar actividad epiléptica en los registros de aEEG de 15 neonatos. Seis de ellos fueron normales en el seguimiento. Los datos relativos a la actividad epiléptica forman parte de otro estudio y no modificaron los resultados del estudio actual.

Durante las primeras 24 h de vida no detectamos correlación entre el aEEG y la rSO_2 o la FTOE. Sin embargo, al incluir todo el período de estudio (48 h) observamos una débil correlación entre aEEG y rSO_2 ($r = -0,38$; $p < 0,001$) y aEEG y FTOE ($r = 0,37$; $p < 0,001$).

Análisis de regresión gradual

El análisis de regresión gradual demostró que la puntuación del aEEG parece ser la variable independiente de efecto más significativo sobre el modelo de regre-

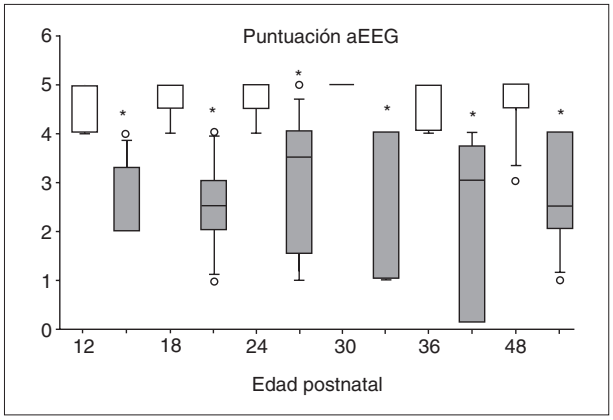

Fig. 3. Puntuación del EEG de amplitud integrada (aEEG) en distintos momentos tras la asfixia al nacer: resultado adverso (cajas grises) frente a buen resultado (cajas blancas). CNV = 5; DNV = 4; BS = 3; CLV = 2 y FT = 1.

sión, y la más estrechamente relacionada con la variable dependiente "resultado" (test de la F, 123,28). La ecuación de regresión también incluyó a la rSO_2, que se relacionó con la variable dependiente "resultado", aunque con un menor valor de F (test de la F, 90,18). Sin embargo, la FTOE como medida de la extracción cerebral de oxígeno fue retirada del modelo de regresión. Ello indica que la puntuación del aEEG mostró la relación más estrecha con el resultado del desarrollo neurológico.

DISCUSIÓN

Este estudio demostró que, tras una asfixia al nacer, la rSO_2 y la FTOE permanecieron estables en los recién nacidos con resultado normal, y que aumentaron y disminuyeron, respectivamente, después de las 24 h de vida en los neonatos con resultado adverso. El aEEG mostró la relación más estrecha con el resultado, lo que concuerda con estudios anteriores[21-23].

La interpretación del aumento de rSO_2, un indicador de la oxigenación mixta arteriovenosa del cerebro, y de la disminución de la FTOE, una estimación de la extracción de oxígeno por el tejido cerebral, con la edad posnatal en los recién nacidos con resultado adverso del desarrollo neurológico puede tener dos facetas. En primer lugar, puede indicar una parálisis vascular, inducida por la asfixia, de los vasos de resistencia del lecho vascular arterial cerebral con intensa vasodilatación. Esta situación ha sido ampliamente documentada tras la hipoxia-isquemia[42]. Este fenómeno provoca un desequilibrio del consumo de oxígeno por el tejido cerebral, regulado por el flujo sanguíneo. Meek et al[27] demostraron un aumento del volumen sanguíneo cerebral medido con NIRS, que constituye, con ciertas limitaciones, una estimación de los cambios del flujo sanguíneo cerebral real[43] el primer día de vida tras una asfixia intensa en los recién nacidos con resultado adverso. Los estudios Doppler realizados en neonatos gravemente asfícticos también apoyan este fenómeno de la vasodilatación relacionada con la fase inicial de la asfixia[44,45]. Un estudio anterior de nuestro grupo[45] observó una menor resistencia vascular, a juzgar por el índice de resistencia, entre el nacimiento y las 96 h de vida (con un valor mínimo entre las 24 y las 60 h), que mostró cierta similitud con el conjunto de rSO_2 y FTOE como indicadores de la oxigenación y la extracción cerebral. La rSO_2 permanece elevada y estable pasadas las 24 h, al contrario que el índice de resistencia.

La segunda y más probable explicación consiste en que la combinación de aumento de rSO_2 y la disminución de FTOE refleja una menor utilización del oxígeno por el tejido cerebral, debida a la muerte celular neuronal con la correspondiente disminución de captación de oxígeno por el cerebro. Por la experiencia clínica con los adultos afectados de ictus sabemos que la oxigenación (rSO_2) medida en la región infártica muestra valores superiores a los normales, lo que se explica porque las neuronas lesionadas o muertas consumen poco o nada de oxígeno[46]. Los estudios experimentales realizados en cerdos recién nacidos afectados de hipoxia-isquemia mostraron reoxigenación y reperfusión e hipoperfusión inicial del cerebro y recuperación del metabolismo oxidativo. Sin embargo, en los animales que presentan un daño cerebral extenso, el metabolismo oxidativo disminuyó hasta valores anómalamente escasos entre las 24 y las 48-72 h tras la agresión. La explicación de ello se atribuye a un fracaso energético secundario, que desemboca en una muerte celular neuronal tardía con la correspondiente menor utilización de oxígeno[6,47]. Cady et al[48] confirmaron este patrón de fracaso energético secundario en el neonato con intensa asfixia al nacer y resultado adverso. El patrón de aumento de oxigenación cerebral, señalado por la rSO_2, y la disminución de la utilización de oxígeno, indicado por un descenso de la FTOE, a partir de las 24 h y que evoluciona durante las 24 h siguientes, como demuestra este estudio, encaja con la existencia de un fracaso energético secundario en los recién nacidos con deterioro neurológico y resultado adverso. Por ello, sugerimos que los patrones de rSO_2 y de FTOE indican un fracaso energético secundario con menor utilización del oxígeno, en vez de una parálisis vascular.

Además de la relativamente tardía (a partir de las 24 h) desviación de los patrones de rSO_2 y FTOE de los recién nacidos asfícticos con resultado adverso, este estudio confirma un ensayo anterior de nuestro grupo, en el que el patrón de aEEG predijo el resultado a una edad posnatal temprana, y resulta ser el parámetro relacionado más estrechamente con el resultado[23]. Esto subraya de nuevo la importancia del aEEG como ayuda fidedigna para el pronóstico. Además, puede ser útil para evaluar el efecto de los estudios de intervención, como el enfriamiento cefálico selectivo[8] y los tratamientos farmacológicos[3]. Finalmente, la detección y el tratamiento tempranos de la actividad epiléptica pueden ser cruciales para disminuir la lesión adicional del cerebro[49,50].

La mortalidad fue elevada en este estudio (del 50%). Esto refleja la gravedad de la EHI de este grupo específico con grave asfixia al nacer. Excepto en 2 pacientes, en los que no se pudo determinar la gravedad de la EHI por la parálisis muscular, todos tenían una EHI de grados II o III, y 15 de los 18 recién nacidos presentaron convulsiones.

CONCLUSIONES

Sugerimos que la rSO_2, una medida de la oxigenación cerebral, y la FTOE, una determinación de la extracción de oxígeno por el tejido cerebral, pueden ser monitorizadas de forma incruenta, fácil y fidedigna durante pro-

longados períodos de tiempo, y reflejan alteraciones metabólicas, como el fracaso energético secundario tras una grave asfixia al nacer. Además, junto al aEEG, que mostró la más estrecha relación con el resultado, estos parámetros (especialmente la FTOE) tienen valor pronóstico tras la asfixia grave al nacer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hagberg B, Hagberg G, Olow I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VI. Prevalence and origin during the year period 1983-1986. Acta Peadiatr. 1993;82:387-93.
2. Ferriero DM. Neonatal brain injury. N Engl J Med. 2004;351:1985-95.
3. Van Bel F, Shadid M, Moison RMW, et al. Effect of allopurino on postasphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics, and electrical brain activity. Pediatrics. 1998; 101:185-93.
4. Amess PN, Penrice J, Cady EB, et al. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia reduces the delayed rise in cerebral lactate in the newborn piglet. Pediatr Res. 1997;41:803-8.
5. Peeters-Scholte C, Van den Tweel E, Ioroi T, et al. Pharmacological interventions in the newborn piglet in the first 24 h after hypoxia-ischemia. A hemodynamic and electrophysiological perspective. Exp Brain Res. 2002;147:200-2008.
6. Peeters-Scholte C, Koster J, Veldhuis W, et al. Neuroprotection by selective nitric oxide synthase inhibition at 24 hours after perinatal hypoxia-ischemia. Stroke. 2002;33:2304-10.
7. Ioroi T, Peeters-Scholte C, Post I, Leusink C, Groenendaal F, Van Bel F. Changes in cerebral haemodynamics, regional oxygen saturation and amplitude-integrated continuous EEG during hypoxia-ischaemia and reperfusion in newborn piglets. Exp Brain Res. 2002;144:172-7.
8. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. Lancet. 2005; 365:663-70.
9. Carter SB, McNabb F, Merenstein GB. Prospective validation of a scoring system for predicting neonatal morbidity after acute perinatal asphyxia. J Pediatr. 1998;132:619-23.
10. Shankaran S. Identification of term infants at risk for neonatal morbidity. J Paediatr. 1998;132:571-2.
11. Ekert P, Perlman M, Steinlin M, Hao Y. Predicting the outcome of postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy within 4 hours of birth. J Pediatr. 1997;131:613-7.
12. Eken P, Jansen GH, Groenendaal F, Rademaker K, De Vries LS. Intracranial lesions in the fullterm infant with hypoxic ischaemic encephalopathy: ultrasound and autopsy correlation. Neuropediatrics. 1994;25:301-7.
13. Rutherford MA, Pennock JM, Counsell SJ, et al. Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxicischemic encephalopathy. Pediatrics. 1998;102:323-8.
14. Martin E, Barkovich AJ. Magnetic resonance imaging in perinatal asphyxia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1995;72:62F-70F.
15. De Vries LS. Somatosensory evoked potentials in term neonates with postasphyxial encephalopathy. Clin Perinatol. 1993;20:463-82.
16. Holmes G, Rowe J, Hafford J, Schmidt R, Testa M, Zimmerman A. Prognostic value of the electroencephalogram in neonatal asphyxia. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1982;53:60-72.
17. Watanabe K, Miyazaki S, Hara K, Hakamada S. Behavioral state cycles, background EEGs and prognosis of newborns with perinatal hypoxia. Encephalogr Clin Neurophysiol. 1980;49:618-25.
18. Pressler RM, Boylan GB, Morton M, Binnie CD, Rennie JM. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. Clin Neurophysiol. 2001;112:31-7.
19. Toet MC, Van der Meij W, De Vries LS, Van Huffelen AC. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated EEG (cerebral function monitor) and standard EEG in neonates. Pediatrics. 2002;109:772-9.
20. Hellström-Westas L, Rose'n I, Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recording on outcome after birth asphyxia in full term infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1995;72:34F-8F.
21. Eken P, Toet MC, Groenendaal F, De Vries LS. Predictive value of early neuroimaging, pulsed Doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1995;73: 75F-80F.
22. Al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan F, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude integrated electroencephalography. Pediatrics. 1999;103:1263-71.
23. Toet MC, Hellström-Westas L, Groenendaal F, Eken P, De Vries LS. Amplitude integrated EEG at 3 and 6 hours after birth in fullterm neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999;81:19F-23F.
24. Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitudeintegrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. Pediatrics. 2003;111:351-7.
25. Ter Horst HJ, Sommer C, Bergman KA, Fock JM, Van Weerden TW, Bos AF. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates. Pediatr Res. 2004;55:1026-33.
26. Nicklin SE, Hassan IA, Wickramasinghe YA, Spencer SA. The light still shines, but not that brightly? The current status of perinatal near infrared spectroscopy. Arch Dis Child Neonatal Ed. 2003;88:263F-8F.
27. Meek JH, Elwell CE, McCormick DC, et al. Abnormal cerebral haemodynamics in perinatally asphyxiated neonates related to outcome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999;81:110F-5F.
28. Van Bel F, Dorrepaal CA, Benders MJNL, Zeeuwe PEM, Van de Bor M, Berger HM. Changes in cerebral hemodynamics and oxygenation in the first 24 hours after birth asphyxia. Pediatrics. 1993;92:365-72.
29. Tsuji M, Du Plessis A, Crocker R, Volpe JJ. Near infrared spectroscopy detects cerebral ischaemia during hypotension in piglets. Pediatr Res. 1998;44:591-5.
30. Edmonds HL, Ganzel BL, Austin EH. Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2004;8:147-66.
31. Naulaers G, Morren G, Van Huffel S, Casaer P, Devlieger H. Cerebral tissue oxygenation index in very premature infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002;87:189F-92F.
32. Naulaers G. Non-invasive measurement of the neonatal cerebral and splanchnic circulation by near-infrared spectroscopy. Leuven: University Press; 2003.
33. 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. Anesthesia. 2002;57:999-1006.
34. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol. 1976;33:696-705.
35. Wyatt JS. Cope M, Delphy DT, Wray S, Reynolds EO. Quantification of cerebral oxygenation and haemodynamics in sick new-born infants by near infrared spectroscopy. Lancet. 1986;2:1063-66.
36. Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C. Cotside measurement of cerebral blood flow in ill newborn infants by near infrared spectroscopy. Lancet. 1988;2:770-1.
37. Menke J, Voss U, Möller G, Jorch G. Reproducibility of cerebral near infrared spectroscopy in neonates. Biol Neonate. 2003;83:6-11.
38. Griffiths R. The abilities of babies: a study in Mental Measurement. Amersham: Association of Research in Infants and Child Development; 1976.
39. Amiel-Tison C, Grenier A. Evaluation neurologique du nouveau-né et du nourisson. Paris: Masson; 1980.
40. Touwen BLC. Examination of the child with minor neurological dysfunction: clinics in developmental medicine N.º 71. London: SIMP/Heinemann; 1979.
41. Piper MC, Darrah J. Motor assessment of the developing infant. Philadelphia: WB Saunders; 1994.

42. Van Bel F, Walther FJ. Myocardial dysfunction and cerebral blood flow velocity following birth asphyxia. Acta Paediat Scand. 1990;79:756-62.
43. Pryds O, Greisen G, Skov LL, Friis-Hansen B. Carbon dioxiderelated changes in cerebral blood flow in mechanically ventilated preterm neonates: comparison of near infrared spectrophotometry and 133xenon clearance. Pediatr Res. 1990;27:445-9.
44. Archer LNJ, Levene MI, Evans DH. Cerebral artery Doppler ultrasonography for prediction of outcome after perinatal asphyxia. Lancet. 1986;15(2):1116-8.
45. Van Bel F, Van de Bor M, Stijnen T, Baan J, Ruys JH. Cerebral blood flow velocity pattern in healthy and asphyxiated newborns: a controlled study. Eur J Pediatr. 1987;146:461-7.
46. Nemoto E, Yonas H, Kassam A. Clinical experience with cerebral oximetry in stroke and cardiac arrest. Crit Care Med. 2000;28:1052-4.
47. Lorek A, Takei Y, Cady EB, et al. Delayed ("secondary") cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hours studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. Pediatr Res. 1994;36: 699-706.
48. Cady EB, Amess PN, Penrice J, Wylezinska M, Sams V, Wyatt JS. Early cerebral-metabolite quantification in perinatal hypoxicischaemic encephalopathy by proton and phosphorus magnetic resonance spectroscopy. Magn Reson Imaging. 1997;15:605-11.
49. Miller SP, Weiss J, Barnwell A, et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. Neurology. 2002;58:542-8.
50. McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. Neurology. 2000;55:506-13.