

# UTILIDAD CLÍNICA DEL ÍNDICE DE RESISTENCIA CEREBRAL MEDIANTE ECOGRAFÍA DOPPLER EN EL RECIÉN NACIDO. INFLUENCIA DEL DAP HEMODINÁMICAMENTE SIGNIFICATIVO EN EL ÍNDICE DE RESISTENCIA CEREBRAL

**Itziar Serrano Viñuales, DNI: 18057269S**

*Máster en Condicionantes genéticos, nutricionales y ambientales del crecimiento y el desarrollo. Curso 2013/2014*



**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

## **TUTORES:**

**PILAR SAMPER VILLAGRASA. Profesora del Departamento de Pediatría**

**SEGUNDO RITE GRACIA. Profesor Asociado de Pediatría**

## **ÍNDICE**

<b>1. Resumen.....</b>	<b>2</b>
<b>2. Antecedentes y justificación del tema.....</b>	<b>3-15</b>
<b>2.1 Características especiales del Recién Nacido Muy Pretérmino (&lt;32EG) y Pretérmino Extremo (&lt;28EG) y/o Recién Nacido de muy bajo peso (menores de 1500g)</b>	
<b>2.2 Cambios de la circulación fetal a la postnatal.</b>	
<b>2.3 Ecografía Transfontanelar</b>	
<b>2.4 Justificación del tema</b>	
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>16</b>
<b>4. Material y métodos.....</b>	<b>17-20</b>
<b>5. Resultados.....</b>	<b>21-38</b>
<b>6. Discusión.....</b>	<b>39-44</b>
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>45</b>
<b>8. Propuestas de futuro.....</b>	<b>46</b>
<b>9. Bibliografía.....</b>	<b>48-50</b>

## **1. RESUMEN**

**OBJETIVO:** Analizar el índice de resistencia mediante ecografía doppler cerebral en el recién nacido menor de 32 semanas de edad gestacional y/o menor de 1500g y ver si se ve influenciado por diversas variables perinatales y de evolución neonatal así como estudiar las posibles variaciones del índice de resistencia en los pacientes con ductus arterioso persistente. Además se desea comparar el índice de resistencia del grupo de recién nacidos de muy bajo peso y/o menores de 32 semanas de edad gestacional con un grupo control de recién nacidos a término.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico mediante la revisión de historias de recién nacidos menores de 32 semanas de edad gestacional y/o menores de 1500g que tuvieran realizado índice de resistencia así como muestra control de recién nacidos a término sin patología asociada y que también tuvieran índice de resistencia realizado. Se analizó la muestra global así como por subgrupos en función de la edad gestacional y dentro del subgrupo de los recién nacidos menores de 32 semanas en función de las patologías asociadas con el programa estadístico SPSS 20.0

**RESULTADOS:** El índice de resistencia medio de la muestra total en función de la edad postnatal es: primeras 72 horas  $0,72 \pm 0,11$ , primera semana de vida  $0,77 \pm 0,11$ , segunda semana de vida en  $0,79 \pm 0,07$ , tercera semana de vida en  $0,82 \pm 0,08$  y más allá de la tercera semana de vida en  $0,81 \pm 0,09$ . Al analizarlo en función de la edad gestacional, el grupo pretérmino presenta un índice de resistencia de  $0,72 \pm 0,13$  y en los recién nacidos a término  $0,74 \pm 0,07$  sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en función del peso, sexo, necesidad de oxigenoterapia, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar y necesidad de transfusiones. El índice de resistencia medio en el ductus arterioso persistente es de  $0,89$  y es superior a los casos en los que no existe ductus arterioso persistente de manera estadísticamente significativa. El índice de resistencia previo al cierre del ductus es de  $0,89$  frente a  $0,74$  de manera estadísticamente significativa.

**CONCLUSIONES:** El índice de resistencia tiende a aumentar en los días de vida postnatal no siendo esto estadísticamente significativo. El índice de resistencia no se modifica con la edad gestacional así como con el resto de variables perinatales estudiadas a excepción del ductus arterioso persistente donde aumenta ( $0,89$ ) de manera considerable y disminuye tras el tratamiento del mismo por lo que sería un parámetro útil en la toma de decisiones en esta patología.

## **2. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA**

### **2.1 Características especiales del Recién Nacido Muy Pretérmino (<32EG) y Pretérmino Extremo (<28EG) y/o Recién Nacido de muy bajo peso (menores de 1500g)**

Se define recién nacido pretérmino como todo aquel que nace antes de la semana 37 de gestación. Aunque el término pretérmino no implica valoración de madurez como sí lo hace el término prematuro se utiliza indistintamente en la práctica clínica.

Dentro de los recién nacidos pretérmino encontramos varias subdivisiones<sup>1</sup>:

- Recién nacido pretérmino extremo: nacidos antes de la semana 28 de edad gestacional.
- Recién nacido muy pretérmino: nacidos antes de la semana 32 de edad gestacional.
- Recién nacido pretérmino tardío: nacidos entre la semana 32 y 37 de edad gestacional.

Sin embargo, en ocasiones difícil conocer con exactitud la edad gestacional. Este hecho ha favorecido el uso del peso al nacimiento como parámetro de referencia para clasificar al recién nacido en tres subgrupos: recién nacido con “bajo peso al nacimiento” si presenta un peso inferior a 2500 gr, de “muy bajo peso al nacimiento” si es menor a 1500 gr y de “extremado bajo peso” si es inferior a 1000 gr.

En los últimos años se ha producido un aumento de la tasa de prematuridad en los países desarrollados y ésta se debe no sólo a un aumento de la tasa de la incidencia sino también a los cambios en la práctica asistencial a estos neonatos que permite la supervivencia de recién nacidos cada vez más inmaduros.

La patología prevalente<sup>1</sup> del pretérmino es la derivada de la conjunción inmadurez-hipoxia debido al acortamiento gestacional y la ineficacia de la adaptación respiratoria postnatal tras la supresión de la oxigenación trasplacentaria lo cual provoca en muchos casos necesidad de reanimación neonatal.

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral*

Se ha visto que el grupo más vulnerable es el grupo de recién nacidos muy pretérmino y pretérmino extremo así como aquellos con peso inferior a 1500gr.

Esta inmadurez afecta a todos los órganos y sistemas (respiratorio, neurológico, oftalmológico, cardiovasculares, gastrointestinales, inmunológicos, metabolismo, hematológicos y endocrinos).

Todas estas patologías asociadas a la prematuridad hacen que ésta constituya un factor de alto riesgo de deficiencia y discapacidad con las repercusiones familiares y sociales que ello implica.

Entre las patologías más destacadas se encuentran la patología respiratoria, neurológica y cardiovascular:

□ Patología Respiratoria: Constituye la primer causa de morbimortalidad del pretérmino y las patologías más prevalentes son el síndrome de distrés respiratorio o enfermedad de membrana hialina seguida de las apneas del pretérmino y la displasia broncopulmonar (DBP) en secuencia cronológica de su aparición. Uno de los objetivos de la práctica clínica neonatal en los últimos años ha sido lograr reducir las tasas de DBP<sup>2</sup> que a su vez asocia una mayor tasa de alteraciones en el neurodesarrollo.

□ Patología Neurológica: En este caso la inmadurez se asocia a la escasa capacidad de adaptación postnatal del sistema nervioso central por tener una cronología madurativa relativamente fija. La hemorragia intraventricular (HIV), el infarto hemorrágico y la leucomalacia periventricular (LPV) son características en este grupo de recién nacidos. A excepción de la hemorragia intraventricular en sus grados menores (I y II), estas lesiones se asocian con frecuencias a alteraciones en el neurodesarrollo, especialmente la LPV desde un punto de vista motor.

□ Patología Cardiovascular: La hipotensión arterial precoz y el ductus arterioso persistente<sup>3</sup> (DAP) son patologías más prevalentes.

El ductus arterioso persistente permite que pase parte del flujo de la aorta a la arteria pulmonar produciéndose un cortocircuito izquierda-derecha en la circulación sistémica. Concretamente esta última se asocia a una mayor incidencia de DBP y por lo tanto ligada a esta asociación a alteraciones en el neurodesarrollo.

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral*

La ecografía cerebral<sup>4-5</sup> permite el diagnóstico de las alteraciones neurológicas señaladas en la cabecera del paciente siendo una técnica que está al alcance del neonatólogo. Además en los últimos años nos ofrece información adicional en relación al flujo sanguíneo cerebral y probablemente de la repercusión que sobre éste puede tener la patología neonatal sobre todo aquella que provoca cambios hemodinámicos significativos como el DAP.

## **2.2 Cambios de la circulación fetal a la postnatal**

Para poder entender los cambios circulatorios<sup>6</sup> que se producen al nacimiento es necesario conocer la circulación fetal.

En primer lugar tenemos que tener en cuenta que existen tres cortocircuitos fetales: el *conducto arterioso* (comunica la arteria pulmonar con la arteria aorta), *foramen oval* (comunica la aurícula derecha con la aurícula izquierda) y el *conducto venoso* (comunica la vena umbilical con la vena cava inferior)

La vena umbilical aporta sangre oxigenada de la placenta al feto. Ésta entra en el cuerpo por el anillo umbilical y se dirige al hígado. La mitad del aporte sanguíneo entra en el hígado y la otra mitad evita el hígado y a través del conducto venoso se dirige a la vena cava inferior (VCI). A través de la VCI el flujo llega a la aurícula derecha (AD). Como en el feto los pulmones son no funcionantes, la mayor parte de la sangre que entra en AD se desvía hacia la aurícula izquierda (AI) a través del foramen oval. El resto de sangre fetal que entra en la AD, en concreto una parte importante de la sangre desoxigenada que proviene de la vena cava superior (VCS), pasa al ventrículo derecho y sale del corazón por la arteria pulmonar (AP). Sólo una pequeña parte de esta sangre que sale de la arteria pulmonar entra en el circuito pulmonar ya que los pulmones se encuentran colapsados y las resistencias vasculares son elevadas. La mayor parte del flujo que sale a través de la arteria pulmonar se desvía para entrar en el ductus arterioso pasando la sangre a la aorta descendente.

Al nacimiento se inicia la respiración pulmonar produciéndose una expansión pulmonar que se acompaña de una reducción de la resistencia vascular aumentando el volumen sanguíneo que entra a la AD a través de las venas cavas. La disminución de las resistencias favorece que parte de la sangre pase al ventrículo derecho y de ahí a la arteria pulmonar disminuyendo el volumen que pasa a través del foramen oval. La sangre que pasa a la arteria pulmonar y llega a los pulmones posteriormente pasa a las venas pulmonares y de ahí a la aurícula izquierda. El aumento de presión en aurícula izquierda en relación a la aurícula derecha favorece el cierre del foramen oval. Este hecho hace que desde este momento funcionen los dos circuitos circulatorios (pulmonar y sistémico) y desde este momento el circuito pulmonar se convierte en un circuito de baja presión y la sistémica de alta presión. Este cambio de presiones en los circuitos también favorece el cierre ductal en las primeras horas de vida postnatal produciéndose una inversión en el sentido del flujo. El ductus, al igual que el resto de cortocircuitos fetales, se cierra en los primeros días de vida postnatal. Primero se produce un cierre funcional y posteriormente anatómico. En el caso de ductus el cierre

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral*

funcional se suele producir en las primeras 72 horas y al cabo de unas semanas incluso meses se produce el cierre anatómico. Si fallan los mecanismos de cierre del ductus, éste permanece abierto y se origina el cuadro patológico conocido como ductus arterioso persistentes. Al permanecer el ductus abierto parte del flujo de la aorta pasa a favor de gradiente a la arteria pulmonar produciéndose un cortocircuito izquierda-derecha.

## **2.3 Ecografía Transfontanelar**

### 2.3.1 Introducción<sup>4,5,7</sup>

La ecografía cerebral es la técnica de imagen preferida para el estudio cerebral del recién nacido.

Esta técnica tiene numerosas *ventajas*: puede realizarse a la cabecera del paciente, no es molesta para el paciente, es segura, puede repetirse tantas veces como se necesite, permite ver la evolución de la maduración cerebral así como ver la evolución de posibles lesiones cerebrales.

Por otro lado esta técnica también tiene numerosas *limitaciones*: la calidad de la imagen depende fundamentalmente de las habilidades y la experiencia del ecografista, otra de las limitaciones principales es la dificultad para visualizar ciertas áreas cerebrales y ciertas anomalías permanecen fuera del alcance de la ecografía.

La ecografía doppler transfontanelar realizada en la arteria cerebral anterior en el recién nacido permite estudiar la hemodinámica cerebral de manera no invasiva. Se comenzó a utilizar en 1979 y poco a poco ha permitido estudiar la fisiopatología cerebral y hoy en día sus aplicaciones clínicas son numerosas.

Se sabe que los recién nacidos pretérmino y los recién nacidos a término con alguna patología tienen mayor riesgo de daño cerebral porque la circulación cerebral es un sistema de baja resistencia en el que el flujo diastólico es un importante componente y el sistema de autorregulación cerebral está poco desarrollado. De ahí la importante información que puede proporcionar el estudio doppler cerebral.

Los cambios en la hemodinámica cerebral se producen en múltiples estados patológicos por lo que el cálculo de parámetros doppler puede ser útil clínicamente para el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico en dichos estados.

Debido a las múltiples utilidades de esta técnica se han establecido protocolos sobre cuando realizar estos estudios de forma rutinaria en el recién nacido:

- En los recién nacidos prematuros de < 32 semanas y/o < 1500 gramos al nacimiento la mayoría de protocolos recomiendan un estudio en las primeras 48h, al tercer día generalmente en relación al despistaje del ductus arterioso persistente y posteriormente se recomienda repetir el estudio de imagen de manera semanal al

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral* menos hasta el mes de vida pudiéndose a partir de dicho momento espaciar las exploraciones.

La ecografía transfontanelar está especialmente indicada en este grupo de edad por permitir la detección precoz del daño cerebral especialmente la hemorragia peri e intraventricular así como la leucomalacia periventricular, aunque en éste último caso el diagnóstico sea más tardío.

- Para el resto de recién nacidos prematuros ingresados en una unidad de Neonatología no existe un consenso claro sobre el número de estudios y el momento más indicado para su realización pero parece razonable realizar uno en las primeras 72 horas y posteriormente al menos previo al alta hospitalaria.

- En los recién nacidos a término con alguna patología (malformaciones congénitas, síntomas neurológicos etc.) se recomienda un estudio a los pocos días del nacimiento y posteriormente repetir en función de los hallazgos encontrados o de la sintomatología que presente.

En este grupo de edad es más prevalente la encefalopatía hipóxico-isquémica y la ecografía transfontanelar ofrece datos de forma precoz que pueden relacionarse con el pronóstico futuro.

A pesar de las recomendaciones de estos protocolos la frecuencia del estudio ecográfico se debería intensificar si se produce un deterioro clínico, presencia de sepsis, enterocolitis necrotizante, episodios de apnea y/o bradicardia, disminuciones bruscas de la hemoglobina, síntomas neurológicos, dilatación ventricular y previamente y tras cualquier tipo de cirugía.

### 2.3.2 Técnica de realización

Para la realización de un estudio estándar neonatal se utiliza la fontanela anterior como ventana acústica. Hay que tener en cuenta los siguientes aspectos:

a) *Transductor*: Se necesita que el transductor tenga un tamaño adecuado. Hay dos transductores diferentes: phased array (PA) y el convexo (CV). El PA tiene una huella pequeña adaptándose a la perfección a la fontanela anterior. Sin embargo crea un haz divergente de ultrasonidos que provoca que la resolución para visualizar estructuras lejanas sea limitada. El transductor CV tiene una huella más amplia que permite una mejor resolución para estructuras cercanas, el haz sigue siendo divergente lo que hace que la resolución de campos lejanos sea peor pero a pesar de ello es superior al

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral*

transductor PA. Es por estas razones y siempre que el tamaño de la fontanela lo permita que se prefiere el transductor convexo.

Con respecto a la frecuencia del transductor debemos conocer que a frecuencias altas la resolución mejora a expensas de la penetración y viceversa. Una frecuencia en torno a 7.5MHz permite una visualización óptima del área ventricular y periventricular en la mayoría de los neonatos. En los recién nacidos pequeños para su edad gestacional y en los pretérmino esta frecuencia permite también la visualización de los ganglios basales y del tálamo. Se ha visto que frecuencias más bajas (en torno a 5MHz) son necesarias en recién nacidos de mayor tamaño que necesitan mayor penetración. Frecuencias bajas permiten visualizar mejor estructuras profundas. En recién nacidos pequeños que se necesita menor penetrancia o en aquellos que se necesita visualizar áreas superficiales (córtex, sustancia blanca, convexidad cerebral) se puede aumentar la frecuencia del transductor hasta 10MHz obteniéndose una alta resolución a costa de una baja penetrancia.

#### b) *Ventana acústica*

La venta acústica de elección es la fontanela anterior si bien hay otras ventanas suplementarias cuyos usos están siendo estudiados recientemente.

La ventana temporal permite visualizar el tronco cerebral, la parte superior del cerebelo y permite realizar mediciones Doppler del flujo sanguíneo en el polígono de Willis.

La fontanela posterior permite visualizar los cuerpos posteriores de los ventrículos laterales lo que permitiría la detección precoz de la hemorragia intraventricular, también permite visualizar el parénquima occipital y el cerebelo.

Las fontanelas mastoideas permiten visualizar el cerebelo, el cuarto ventrículo, el acueducto de Silvio y la cisterna magna. Esta ventana permitiría el diagnóstico precoz de hemorragias de fosa posterior.

Para realizar un estudio completo cerebral hay que escanear todo el cerebro desde la región frontal a la occipital y de derecha a izquierda. Para un estudio completo se necesitan imágenes con al menos 6 cortes en el plano coronal y al menos 5 cortes sagitales. Por otro lado siempre que se objetiva una imagen patológica debe revisarse y guardarse en dos planos.

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral*

### 2.3.2.1 Técnica de realización de ecografía transfontanelar DOPPLER para el cálculo del índice de resistencia

Para realizar la ecografía doppler transfontanelar hay que colocar el transductor en la fontanela anterior de tal forma que se realice un corte sagital medio y así poder visualizar en tiempo real las pulsaciones de la arteria pericallosa. Para la realización de una correcta toma de la muestra del doppler en la arteria pericallosa hay que situarse justo delante de la rodilla del cuerpo calloso. Se sabe que la mejor señal doppler se obtiene haciendo que el haz del ultrasonido y el eje del vaso esté lo más próximo a 0°.

### 2.3.3. Parámetros estudiados. Valores de normalidad. Evolución

a) El *índice de resistencia* (IR): se calcula restando la velocidad sistólica máxima menos la velocidad telediastólica y dividiendo este resultado por la velocidad sistólica

Velocidad sistólica máxima – velocidad telediastólica

Velocidad sistólica máxima

b) El área bajo la curva: es el reflejo del flujo sanguíneo cerebral que permite calcular la *velocidad media*.

#### 2.3.3.1. Valores de normalidad<sup>8</sup>

En relación a los factores que influyen en el IR existe disparidad de unos estudios a otros. Diversos estudios muestran que los valores normales varían en función de la edad gestacional, peso del recién nacido y la edad postnatal. Sin embargo en otros estudios se incide en el hecho de que en el IR sólo influye la edad gestacional y menos el peso del recién nacido.

- En las *primeras 24h* los valores de referencia son los siguientes:

Recién nacidos prematuros: IR= 0.75 +- 0.12, Velocidad media (Vm)= 0.09 +- 0.03m/seg

Recién nacidos a término: IR= 0.70+- 0.10, Vm= 0.12 +- 0.01m/seg

Estas variaciones aunque son más bien discretas permite especular que las resistencias vasculares cerebrales son más altas en los recién nacidos pretérminos y por otro lado confirman que la velocidad media aumenta con la edad gestacional.

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral*

#### 2.3.3.2 Evolución<sup>9</sup>

En muchos estudios el índice de resistencia aumenta significativamente entre el periodo de estudio antenatal y las 8 h postnatales, posteriormente se produce un descenso significativo en las siguientes 24h sin observar cambios en las horas posteriores.

A pesar de las diferencias de unos estudios a otros en función de la edad postnatal el IR tras el nacimiento parece disminuir en los pretérminos de un 0.75 de media al 0.67 y de un 0.70 a 0.64 en los a término. Esto se debe a la disminución de las resistencias vasculares cerebrales tras el nacimiento.

Con respecto a la evolución de la velocidad media, esta aumenta como muestran diversos estudios, de 0.12 a 0.22m/seg en los recién nacidos a término y de 0.09 a 0.19m/seg en los pretérmino y esto se debe al aumento del flujo sanguíneo cerebral durante los primeros días de vida.

#### 2.3.4. Interpretación

Para poder comparar sucesivos estudios dentro de un mismo sujeto debemos tener en cuenta varios parámetros que influyen en la perfusión cerebral como el pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, tensión arterial, hemoglobina. Se ha visto también que estos índices se pueden alterar con otras situaciones que modifican la perfusión cerebral como los neumotórax o las convulsiones.

#### *Variaciones de los índices resistencias en distintas patologías<sup>10</sup>*

##### *a) Hemorragia intraventricular en el recién nacido pretérmino.*

Se sabe que cuando hay un doppler fluctuante e irregular, es decir, con grandes variaciones entre unas mediciones y otras en el índice de resistencia y en la velocidad media, hay mayor riesgo de hemorragia intraventricular. Se ha visto que la resolución de la hemorragia intraventricular se correlaciona con una rápida normalización del doppler, el cual se vuelve regular.

##### *b) Apneas del pretérmino.*

Las apneas con bradicardia provocan hipoxia y una disminución de la perfusión cerebral. Si se produce una disminución de PaO<sub>2</sub> de 70 a 50mmHg, ésta se

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral*

acompaña de una disminución de la Velocidad Media del 20% y el nivel de transporte de oxígeno a nivel cerebral es del 70%

c) *Ductus arterioso persistente (DAP)*<sup>7</sup>

El ductus arterioso es un pequeño vaso que comunica la aorta con la arteria pulmonar favoreciendo un shunt pulmonar-sistémico en la vida fetal. El cierre funcional se produce horas después del nacimiento (10-72 horas) y el cierre anatómico 2-3 semanas más tarde. Durante la vida fetal, la permeabilidad parece mantenerse por la acción combinada de los efectos relajantes de la baja tensión de O<sub>2</sub> y del nivel circulante de Prostaglandina E<sub>2</sub> y Prostaglandina I<sub>2</sub>. La frecuencia de DAP en el prematuro es inversamente proporcional al peso al nacimiento y la edad gestacional. Este hecho es debido por una parte a la insensibilidad al aumento de la oxigenación y por otra parte a la caída anticipada de la presión pulmonar que hace que el shunt izquierda - derecha se establezca precozmente. La intensidad de la repercusión hemodinámica del cortocircuito determinará la necesidad de tratamiento médico y/o quirúrgico.

El shunt izquierda - derecha provoca un robo diastólico, a veces con flujo diastólico negativo. En los casos en los que se produce un flujo retrógrado en diástole en los vasos cerebrales existe mayor riesgo de daño isquémico cerebral. En estos casos el IR resumen de una forma bastante objetiva dicha alteración hemodinámica. Una elevación significativa del IR en niños prematuros con DAP podría considerarse indicación de tratamiento.

De igual manera algunos estudios muestran que un aumento del IR una vez que el ductus se ha cerrado podría correlacionarse con una reapertura del mismo.

Un estudio realizado en 2005 en recién nacidos pretérmino con DAP mostró que estos sujetos tienen mayor riesgo de HIV si bien no se pudo demostrar si un incremento del IR conllevaría un mayor riesgo de HIV en esta población.

d) *Hidrocefalia*

Se ha visto que en pacientes con hidrocefalia hay un aumento del índice de resistencia.

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral*

e) *Encefalopatía hipóxico-isquémica*

Diversos estudios muestran que índices de resistencia bajos, es decir, por debajo de 0.55 se correlacionan con peor pronóstico neurológico en pacientes con encefalopatía hipóxico – isquémica en la era pre – hipotermia terapéutica.

f) *Muerte cerebral*

Disminuciones de la velocidad diastólica y disminución del flujo sistólico.

<b>Patología</b>	<b>Índice de Resistencia</b>
Muerte cerebral	Aumenta
Hipercapnia	Disminuye
Post-transfusiones	Aumenta
Policitemia	Aumenta
Pos asfixia <sup>17</sup>	Disminuye
Ductus Arterioso Persistente	Aumenta
Hidrocefalia	Aumenta

#### **2.4 Justificación del tema**

En los últimos años en las unidades de neonatología se está implantando el uso de la ecografía Doppler en los recién nacidos, especialmente en el grupo de recién nacidos pretérmino y dentro de estos los pretérmino extremo, para valorar la repercusión hemodinámica a nivel cerebral en la morbilidad que presentan los niños de este grupo de edad.

Hay varios estudios en los que se han establecido los valores de normalidad de este índice pero hasta el momento hay pocos estudios que correlacionen estos valores con las patologías en el prematuro es por esta razón que hemos creído interesante realizar un estudio para ver la relación de este índice con las distintas patologías del pretérmino.

### **3. Objetivos**

Objetivo general:

Analizar el índice de resistencia mediante ecografía doppler cerebral en el recién nacido en función de su edad gestacional y peso.

Objetivos específicos:

- Analizar la influencia de diversas variables perinatales y de evolución neonatal con el índice de resistencia en el grupo de recién nacidos de muy bajo peso (<1500 gramos) y/o menores de 32 semanas de gestación dicho.
- Estudiar la posible asociación entre los parámetros ecocardiográficos de repercusión hemodinámica y el índice de resistencia en el grupo de recién nacidos de muy bajo peso y/o menores de 32 semanas de edad gestacional con Ductus Arterioso Persistente.
- Comparar el índice de resistencia del grupo de recién nacidos de muy bajo peso y/o menores de 32 semanas de edad gestacional con un grupo control de recién nacidos a término.

## **4. Material y métodos**

### **4.1. Muestra.**

Se trata de una muestra inicial de 100 pacientes nacidos en el Hospital Infantil Miguel Servet entre enero de 2013 y junio de 2014.

El grupo mayoritario está compuesto por 69 recién nacidos menores de 32 semanas de edad gestacional, 8 pacientes entre 32-37 semanas de edad gestacional y 23 recién nacidos a término.

Para la selección de los casos se consultaron los archivos del servicio de Neonatología así como las historias clínicas de los niños que iban naciendo durante la realización de dicho estudio.

El número de casos revisados fue de 158 pero 58 casos no pudieron ser incluidos por no tener realizado el índice de resistencia.

#### **4.1.1. Criterios de inclusión**

Con respecto al grupo mayoritario, es decir, el grupo de recién nacidos pretérmino:

- Haber nacido en el periodo de estudio (enero 2013-junio 2014)
- Tener realizado al menos un índice de resistencia

Con respecto al grupo control, los recién nacidos a término:

- Haber nacido en el periodo de estudio (enero 2013-junio 2014)
- Tener realizado al menos un índice de resistencia
- Ser sano y no tener patología asociada que pueda influir en el índice de resistencia

#### **4.1.2. Criterios de exclusión**

Con respecto al grupo de recién nacidos pretérmino:

- Haber nacido fuera del periodo de estudio
- No disponer de índice de resistencia

Con respecto al grupo de recién nacidos a término:

- Haber nacido fuera del periodo de estudio
- No disponer de índice de resistencia
- Presentar alguna patología.

## **4.2. Método**

Se trata de un estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico mediante el análisis de la base de datos de los niños con los criterios descritos nacidos entre enero 2013 y junio de 2014 en Hospital Universitario Miguel Servet.

### **4.2.1 Variables analizadas**

Los parámetros a analizar de los diferentes pacientes, recogidos mediante el registro de datos de las historias clínicas, fueron los que a continuación se detallan:

- Datos de filiación del paciente:

Fecha de nacimiento, número de orden, sexo, supervivencia (vivo o muerto)

- Parámetros antropométricos:

Peso (gramos), longitud (cm), perímetro craneal (cm)

- Parámetros relacionados con el parto y periparto:

Edad gestacional, Apgar al primer minuto, a los 5 minutos y a los 10 minutos, motivo de parto, tipo de parto.

- Parámetros relacionados con los antecedentes prenatales

Embarazo múltiple o no, presencia de retraso de crecimiento intrauterino o no (CIR)

- Parámetros relacionados con la ventilación del recién nacido

Necesidad o no de intubación orotraqueal y tiempo de la misma medido en minutos, necesidad o no de surfactante y número de dosis, necesidad o no de oxigenoterapia, modalidad de oxigenoterapia especificando si ha precisado ventilación de alta frecuencia (VAFO), FiO<sub>2</sub> máxima necesaria, tiempo de oxigenoterapia expresado en días.

- Parámetros relacionados con las distintas patologías más prevalentes en el recién nacido pretérmino:

Presencia o no de apneas, hemorragia pulmonar, displasia broncopulmonar así como el grado de la misma, ductus arterioso persistente, hemorragia intraventricular y el grado, retinopatía del prematuro, presencia de otras patologías cardiovasculares (foramen oval permeable, arco aórtico derecho, derrame pericárdico, estenosis arteria

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral pulmonar) y/o de otras patologías respiratorias (enfermedad de membrana hialina, pulmón húmedo, neumotórax)*

- Parámetros relacionados con la evolución del recién nacidos

Necesidad de inotropos y el tipo (dopamina, dobutamina), necesidad de diuréticos y el tipo (espironolactona, hidroclorotiazida, furosemida)

Para los siguientes parámetros la muestra se ha dividido en recién nacidos menores de 32 EG y/o <1500gramos y recién nacidos a término excluyendo el grupo de recién nacidos entre 32-37 EG.

- Índice de resistencia medido en distintos momentos de la evolución

Se ha dejado constancia del primer índice de resistencia calculado en cada paciente. Se ha anotado las horas de vida a las que ha sido calculado cada uno de los índices de resistencia registrados así como el valor del mismo y se ha dividido en función del momento de vida postnatal realizado, es decir, IR calculado en primeros tres días de vida, IR calculado en la primera semana de vida, IR calculado en la segunda semana de vida, IR calculado en la tercera semana de vida, IR calculado más allá de la tercera semana de vida.

No todos índices de resistencia fueron calculados en el mismo momento de vida, la mayoría presentan un índice de resistencia en las primeras 72h mientras que sólo unos pocos pacientes presentan cálculo de índice de resistencia en días posteriores.

Para la relación del índice de resistencia y la displasia broncopulmonar se utilizó el índice de resistencia calculado en la tercera semana de vida y más allá de la tercera semana de vida.

- Parámetros relacionados el Ductus Arterioso Persistente (DAP):

Presencia de DAP, clínica asociada, ecocardiografía hemodinámicamente significativa o no, shunt izquierda derecha o no, necesidad de tratamiento, tipo de tratamiento, número de ciclos de tratamiento médico recibido, edad de cierre del DAP (medido en días de vida), reapertura del mismo, tratamiento recibido post reapertura, índice de resistencia precierre y postcierre ductal.

#### **4.2.2 Análisis estadístico**

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral*

Para la realización de la base de datos, los gráficos y el estudio descriptivo y analítico se ha utilizado el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 20.0 para Windows.

El límite mínimo de significación estadística aceptado en todo el cálculo estadístico ha sido del 95% ( $p < 0,05$ ).

- Estudio descriptivo: Las variables cualitativas expresadas en frecuencia y porcentaje y las variables cuantitativas expresadas en forma de medidas de valor central y de dispersión.
- Estudio analítico:
  - Test de Kolmogorov- Smirnov y Saphiro-Wilk para análisis de la normalidad de las variables cuantitativas.
  - Siempre que siguieran una distribución normal se ha aplicado el test de T-Student para:

Datos independientes para comparar variables cuantitativas con cualitativas dicotómicas.

Datos apareados para comparar variables cuantitativas pre y post cierre de una estructura anatómica (el único caso en el que ha sido preciso esto ha sido para la comparación del índice de resistencia pre y postcierre del ductus arterioso)

- Siempre que siguieran una distribución normal test de ANOVA para la comparación de variables cuantitativas con variables cualitativas con 3 o más factores.
- Siempre que siguieran una distribución normal test de Mc Nemar para variables dependientes cualitativas.
- Cuando no siguieran una distribución normal o la n fuera menor de 30 se utilizaron test no paramétricos:

U de Mann-Whitney para comparar variables cuantitativas y cualitativas dicotómicas para datos apareados como no apareados; Kruskal-Wallis para comparación de variables cuantitativas y cualitativas de más de dos categorías; Rho de Spearman para el análisis de variables cuantitativas que cumplían criterios de normalidad y Tau de Kendall para comparar variables cualitativas que no cumplían la distribución normal.

- Se empleó la correlación lineal de Pearson para valorar dos variables cuantitativas independientes.

## 5. Resultados

### 5.1. Descripción de la muestra

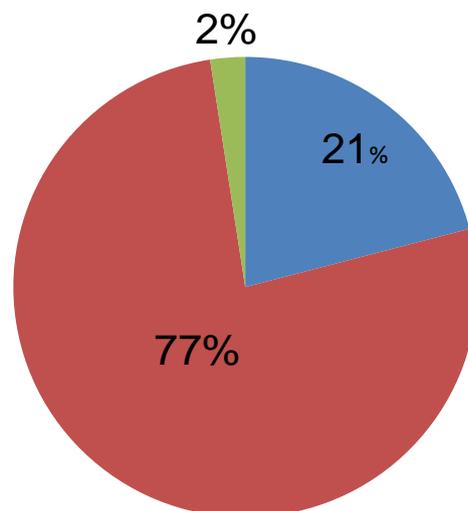
#### 5.1.1. Edad Gestacional.

De los 100 pacientes analizados, la Edad Gestacional media ha sido 31,3 EG y la mediana es 30,1 EG (tabla 1) y la distribución por grupos de edad gestacional se puede observar en el gráfico 1, como puede observarse el grupo mayoritario fue el de menores de 32 semanas de edad gestacional.

**Tabla 1. EDAD GESTACIONAL del total de la muestra**

	N	Media	Desviación típica
Edad Gestacional	100	31,329	4,5910

■ < o igual a 32EG ■ 32-37EG ■ > 37EG



**Gráfico 1. División de los pacientes en función de la edad gestacional (EG)**

### 5.1.2. Apgar

El valor medio al primer minuto ha sido de 6 y a los cinco minutos de 8. Los pacientes perdidos se debe a haber nacido de manera extrahospitalaria sin disponer de dichos datos (tabla 2)

**Tabla 2. Apgar al minuto de vida y a los cinco minutos de vida.**

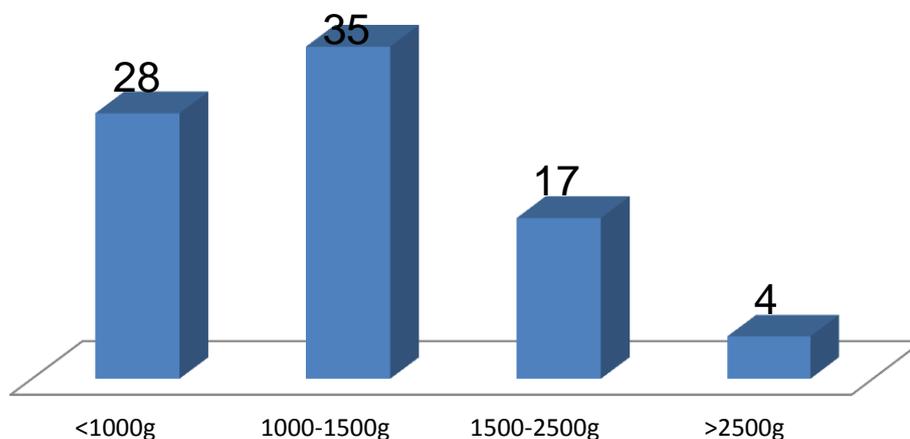
	N	Media	Desviación típica
Apgar al primer minuto de vida	98	6,39	2,047
Apgar a los cinco minutos de vida	99	8,24	1,547

### 5.1.3 Peso al nacimiento

En la tabla 3 se muestra la media de peso de los recién nacidos pretérmino mientras que en el gráfico 2 aparece la distribución de peso del total de la muestra.

**Tabla 3. Peso de los recién nacidos pretérmino**

Peso al nacimiento en los pretérminos	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
	77	1156,73	371,1	520	2020



**Gráfico 2. Distribución del peso expresado en frecuencias.**

#### 5.1.4. Crecimiento retrasado intrauterino (CIR)

De los 100 pacientes analizados, 13 pacientes presentaban retraso del crecimiento intrauterino (CIR) lo que se corresponde con un 17.5% de la muestra

#### 5.1.5. Sexo

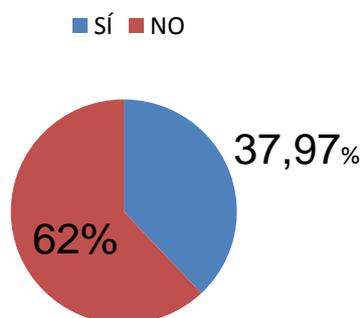
De los recién nacidos 56 fueron varones mientras que 44 fueron mujeres (tabla 4)

**Tabla 4. Distribución de la muestra por sexo**

	Frecuencia	Porcentaje
Varón	56	56,0
Mujer	44	44,0
Total	100	100,0

#### 5.1.6. Embarazo múltiple.

El 37,97% de los recién nacidos fueron fruto de una gestación múltiple mientras que el 62,03 gestación única. Una de las gestaciones múltiples fue una gestación de trillizos.



**Gráfico 3. Embarazo múltiple**

### **5.1.7. Motivo de parto.**

En relación al motivo de parto en el grupo de los recién nacidos pretérmino la distribución de frecuencias se muestra en la tabla 5. Como se puede ver en la tabla el número total de sujetos del que disponíamos el motivo de parto fue de n=76

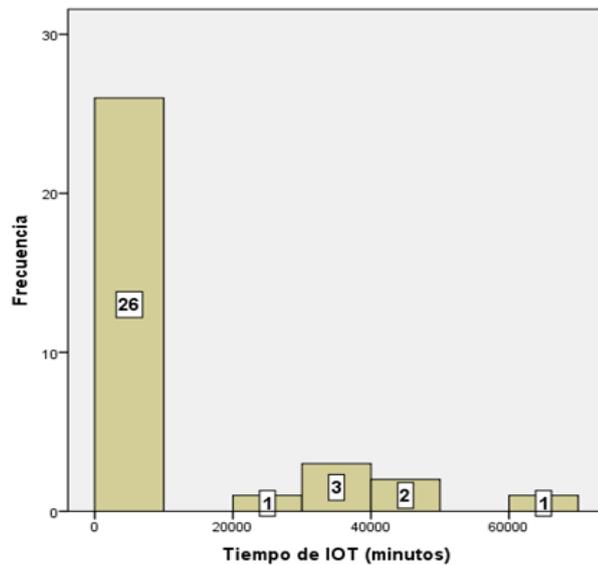
**Tabla 5. Motivo de parto en los recién nacidos pretérmino.**

	Frecuencia	Porcentaje
Rotura prematura de membranas	23	30,3
Incompetencia cervical	3	3,9
Preeclampsia	13	17,1
Amenaza de parto pretérmino	20	26,3
Riesgo de pérdida del bienestar fetal	9	11,8
Placenta previa oclusiva hemorrágica	1	1,3
Corioamnionitis	7	9,2

### **5.1.8 Parámetros relacionados con la ventilación del recién nacido**

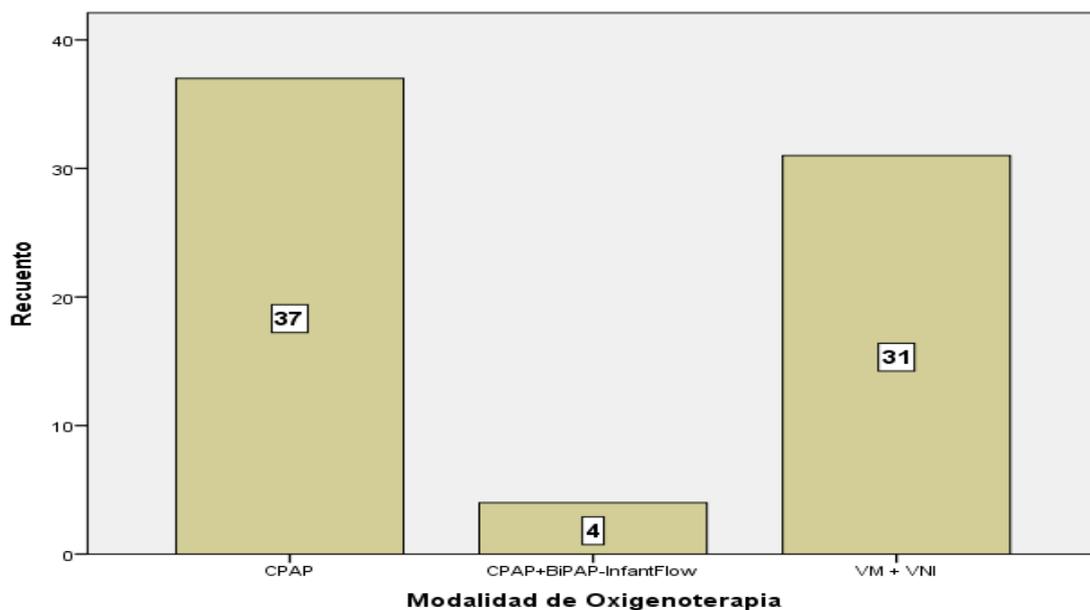
- En primer lugar 72 pacientes de los analizados han precisado *oxigenoterapia*, es decir, un 91% de la muestra
- En segundo lugar 33 pacientes precisaron *intubación orotraqueal* lo que supone un 41.8% de la muestra, el *tiempo medio* calculado mediante la mediana fueron 1440 minutos, es decir, unas 24h. Si bien hay valores bastantes extremos dentro de esta distribución. Por esta razón hemos decidido realizar un histograma de frecuencias (gráfico 4)

Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral



**Gráfico 4. Histograma de frecuencias de la distribución del tiempo de intubación orotraqueal (IOT)**

- De los 72 pacientes que han precisado oxigenoterapia, 68 pacientes requirieron *soporte respiratorio*. La distribución de las *modalidades de soporte respiratorio* (gráfico 5) son: 37 pacientes han requerido uso de CPAP, 4 CPAP y BiPAP y 31 han precisado tanto ventilación invasiva como no invasiva. De los 31 pacientes que han precisado ventilación mecánica 5 han precisado ventilación de alto flujo (VAFO)



**Gráfico 5. Modalidad de oxigenoterapia: CPAP, CPAP+BiPAP-Infantflow, ventilación mecánica (VM) + VNI (ventilación no invansiva)**

Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral

- Con respecto a la *FiO2 máxima* la media se sitúa en 0,37 con una desviación típica de 0,21 y la mediana en 0,3.
- El *tiempo de oxigenoterapia precisado* la media se sitúa en 25,9 días de vida postnatal con una desviación típica de 24,818 y la mediana en 22,50.
- En relación a la *hemorragia pulmonar* 2 pacientes del grupo de menores de 32EG y ambos resultaron éxitos.

### 5.1.9 Patologías más prevalentes en el pretérmino.

Los siguientes resultados se han calculado específicamente en el grupo de recién nacidos pretérmino.

#### 5.1.9.1. Displasia Broncopulmonar (DBP)

Al analizar la *presencia de DBP* en los pacientes menores de 32 semanas de edad gestacional encontramos que la presentan 27 recién nacidos.

La distribución del grado de la misma fue: 18 leve, 9 moderado y no hay pacientes con criterios de displasia grave.

De estos niños en 22 fue necesario el *uso de diuréticos orales* utilizando espironolactona e hidroclorotiazida.

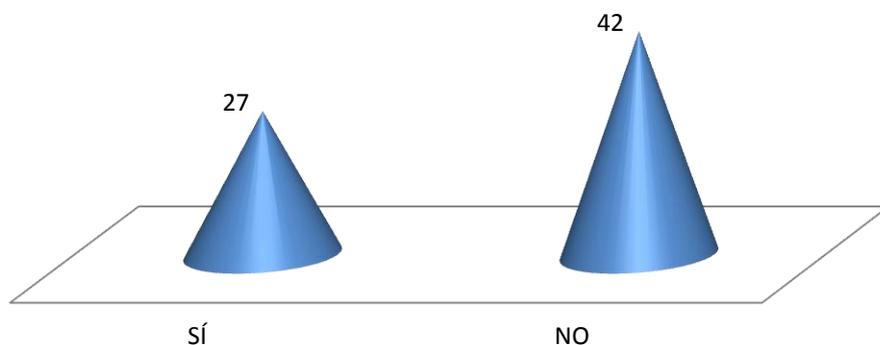


Gráfico 6. Presencia de Displasia Broncopulmonar (DBP)

### 5.1.9.2. Ductus Arterioso Persistente (DAP)

- 62 pacientes presentaban Ductus Arterioso Persistente. Dentro de estos, 52 presentaron *síntomas*. Todos presentaron distrés respiratorio con aumento de las necesidades de oxígeno, 5 hipotensión arterial, 2 neumotórax asociado y 4 alteraciones en la función renal.
- Con respecto a la *ecocardiografía*, 52 presentaron ecocardiografía significativa y estos 52 coinciden con ser los mismos que presentaron sintomatología derivada.
- Los 52 con sintomatología y a su vez con ecocardiografía significativa precisaron *tratamiento*, 40 tratamiento médico y 12 además tratamiento quirúrgico
- 5 pacientes de los analizados tuvieron *reapertura del ductus*, en 4 de ellos fue necesario además tratamiento quirúrgico para el cierre mientras que 1 y dado que no era hemodinámicamente significativo no recibió tratamiento.
- La *edad media de cierre expresada en días de vida postnatal* de los pacientes con Ductus Arterioso Persistente es de 14,9 días con una desviación típica de 16,36

### 5.1.9.3. Hemorragia intraventricular

Se detectó hemorragia intraventricular en 22 pacientes. La distribución del grado de la misma queda reflejado en el gráfico 7.

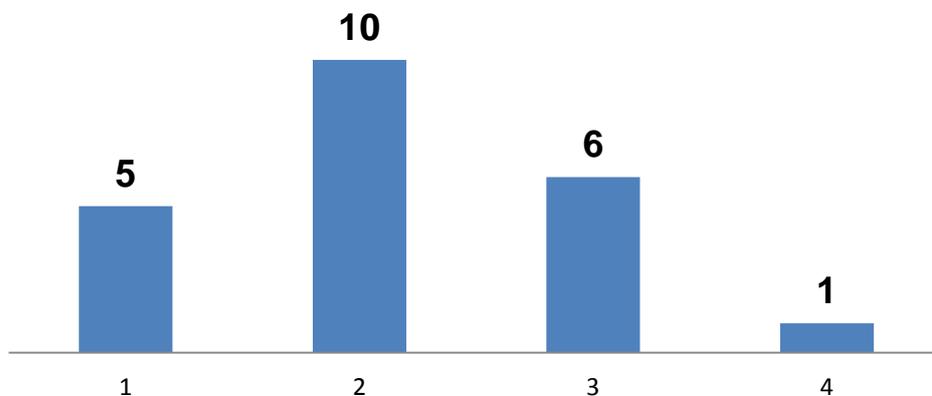


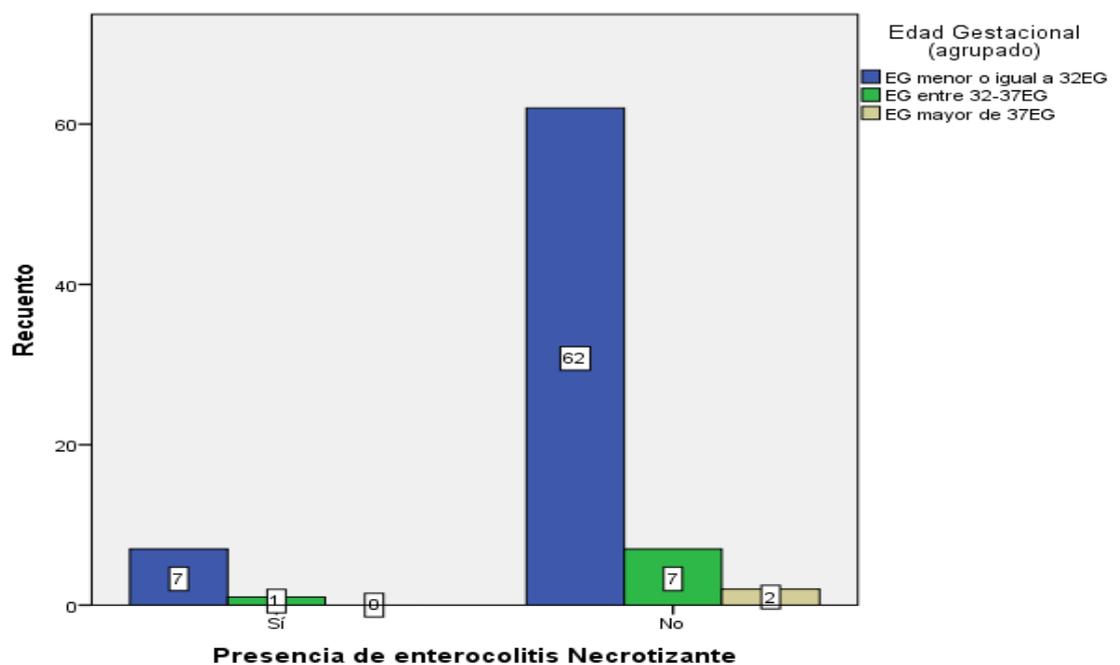
Gráfico 7. Grados de hemorragia intraventricular

#### 5.1.9.4. Retinopatía del prematuro (ROP)

Únicamente en siete casos se detectó retinopatía del prematuro.

#### 5.1.9.5. Enterocolitis necrotizante.

8 pacientes de los estudiados presentaron enterocolitis necrotizante, 7 de ellos pertenecían al grupo de menores de 32 semanas de edad gestacional mientras que 1 pertenecía al grupo de entre 32-37 semanas de edad gestacional. La distribución en función de la edad gestacional la presencia de enterocolitis necrotizante y los resultados fueron los siguientes: 8 y la distribución en función de la edad gestacional es la siguiente (gráfico 8):



**Gráfico 8. Distribución de la enterocolitis necrotizante en función de la edad gestacional.**

#### 5.1.9.6. Otra patología cardiovascular asociada.

22 de los pacientes presentaron *otra patología cardiovascular acompañante*, 19 foramen oval permeable y 3 derrame pericárdico. Los 3 que presentaron derrame pericárdico fueron trillizos. (gráfico 9)

Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral

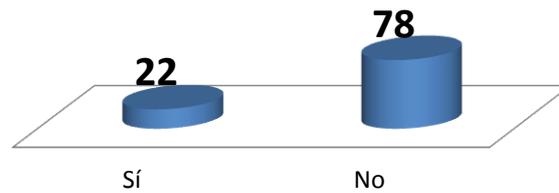


Gráfico 9. Otra patología cardiovascular

#### 5.1.9.7. Otra patología respiratoria asociada.

58 pacientes de los analizados presentaban *otra patología respiratoria acompañante*. 8 pacientes presentaron Pulmón Húmedo que hizo que precisaran soporte respiratorio en las primeras horas, 50 pacientes presentaban Enfermedad de las membranas hialinas y 4 pacientes presentaron un Neumotórax y además estos pacientes fueron 4 pacientes que presentaron DAP y que requirieron aumentar el soporte respiratorio debido a la sintomatología del DAP

■ Pulmón húmedo ■ Enfermedad de las membranas hialinas ■ Neumotórax ■ Ninguna

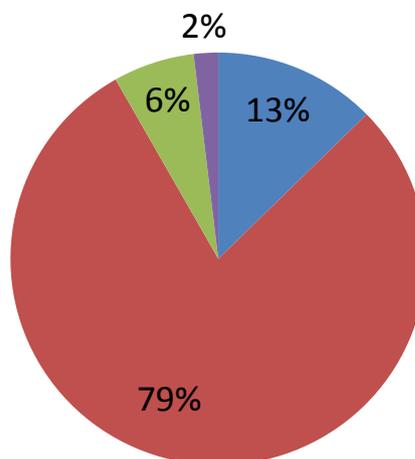


Gráfico 10. Otra patología respiratoria

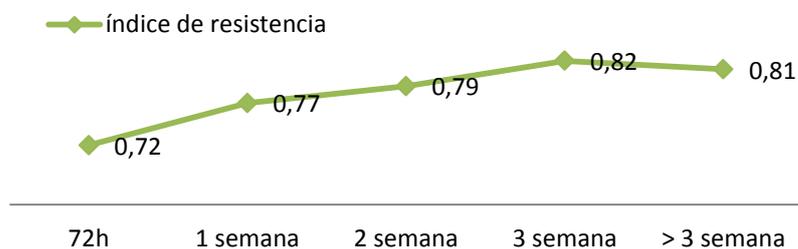
## 5.2. Índice de Resistencia.

Los valores medios de los índices de resistencia de la muestra estudiada (n=100) son los detallados a continuación. Están divididos en función del momento postnatal calculado (tabla 6) (gráfico 11).

En esta tabla se puede comprobar como el *índice de resistencia va aumentando conforme van aumentando los días de vida postnatal.*

**Tabla 6. Índice de resistencia (IR) de la muestra en función de los días de vida postnatal.**

	N	Media	Mediana	Desviación típica
IR primeras 72h	65	0,7214	,71	,11
IR primera semana de vida	24	0,7721	,78	,11
IR segunda semana de vida	22	0,7938	,789	,07
IR tercera semana de vida	19	0,8205	,80	,07568
IR > tercera semana de vida	25	0,8068	,81	,08673



**Gráfico 11. Índice de resistencia (IR) en función de los días de vida postnatal**

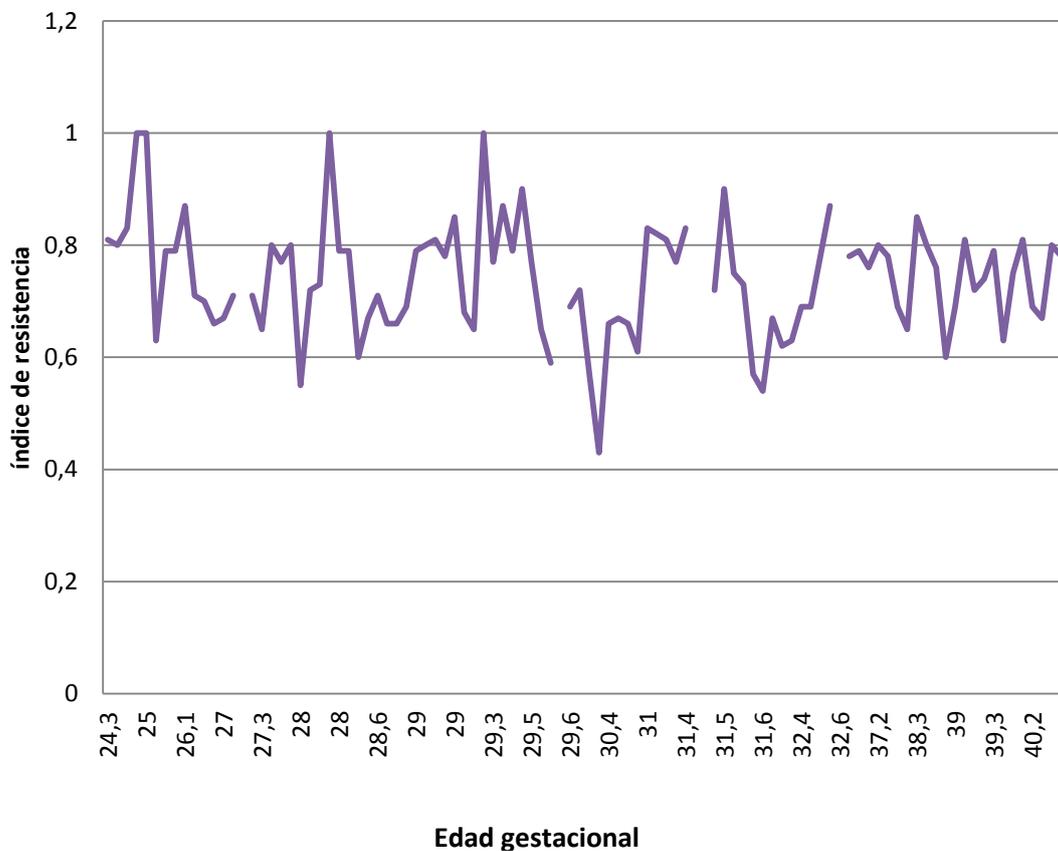
### 5.2.1. Índice de Resistencia y EDAD GESTACIONAL.

Los valores medios del índice de resistencia en función de la edad gestacional si dividimos la muestra en dos subgrupos, edad gestacional menor a 32 semanas de edad gestacional así como edad gestacional mayor o igual a 37 semanas son los mostrados en la tabla 7. En la tabla 8 se puede observar cómo varía el índice de resistencia en los prematuros <32,0 EG en función de la edad postnatal (tabla 7) (gráfico 12)

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el índice de resistencia y la edad gestacional.

**Tabla 7. Índice de resistencia en las primeras 72h en función de la edad gestacional (EG).**

	N	Media	Desviación típica	p
< 32EG	69	0,7177	0,1231	0,3
>=37EG	23	0,744	,06847	



**Gráfico 12. Evolución del índice de resistencia en función de la edad gestacional**

### 5.2.2. Índice de Resistencia y PESO al nacimiento.

Los valores medios del índice de resistencia en función de los distintos pesos al nacimiento son los siguientes (tabla 8)

En este trabajo se objetiva como el valor en los <1000g al nacimiento son similares a los valores que se obtienen en los recién nacidos a término y mayores que en el subgrupo de 1000-1500g. Al realizar el análisis estadístico no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el peso y el índice de resistencia. Al realizar un estudio de correlación (tabla 9) tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 8. Índice de resistencia en función de las subdivisiones del peso**

Índice de resistencia	Peso	N	Media	Desviación típica	p
	<1000g	28	0,7580	0,16	0,084
	1000-1500g	35	0,70	0,1	0,068
	1500-2500g	17	0,66	0,09	0,621
	>2500g	20	0,75	0,67	0,458

**Tabla 9. Índice de resistencia en función del peso. Correlación.**

			IR	Peso
Rho de Spearman	IR	Coefficiente de correlación	1,000	-,094
		Sig. (bilateral)	.	<b>,363</b>
		N	95	95
	Peso	Coefficiente de correlación	-,094	1,000
		Sig. (bilateral)	<b>,363</b>	.
		N	95	100

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral*

### 5.2.3. Índice de Resistencia y SEXO.

El valor medio del índice de resistencia en varones está en torno al 0,73 y en mujeres en torno al 0,76 (tabla 10)

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y el índice de resistencia.

**Tabla 10. Índice de resistencia y el sexo**

	Sexo	N	Media	Desviación típica	p
IR medio	Varón	52	,7258	,09654	0,35
	Mujer	43	,7578	,10767	

### 5.2.4. Índice de Resistencia y RETRASO de CRECIMIENTO INTRAUTERINO (CIR).

El índice de resistencia medio en los pacientes con crecimiento retardado intrauterino se encuentra en 0,77, este valor es ligeramente superior a los pacientes sin CIR (tabla 11)

**Tabla 11. Índice de resistencia (IR) en pacientes con crecimiento retardado intrauterino (CIR)**

	N	Media	Desviación típica	p
IR del paciente en paciente CIR	13	,7742	0,11	0,186
IR del paciente no CIR	87	,72	0,11	

#### **5.2.4. Índice de Resistencia y DISPLASIA BRONCOPULMONAR (DBP)**

Los valores medios de los índices de resistencia en los pacientes con displasia broncopulmonar se sitúan en 0,795 con una desviación típica de 0,007.

Como se puede comprobar en la tabla para los cálculos se han utilizados los índices de resistencia de la tercera semana de vida y más allá de la tercera semana de vida por la propia definición de la displasia broncopulmonar.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al intentar evidenciar cambios del índice de resistencia en función de la presencia de displasia broncopulmonar.

**Tabla 12. Índice de resistencia y displasia broncopulmonar (DBP)**

		N	Media	Desviación típica	p
IR en la tercera semana de vida	DBP SÍ	5	,7950	,007	0,07
	DBP NO	2	,8833	,10408	
IR más allá de la tercera semana de vida	DBP SÍ	5	,8250	,10607	0,12
	DBP NO	8	,8133	,09074	

#### **5.2.5. Índice de Resistencia e INTUBACIÓN OROTRAQUEAL (IOT)**

Los valores medios del índice de resistencia en los pacientes que han precisado oxigenoterapia se sitúan en 0,76 con una desviación típica de 0,12 sin observarse diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo que no precisó intubación orotraqueal (tabla 13)

**Tabla 13. Índice de resistencia e intubación orotraqueal (IOT)**

Índice de resistencia		N	Media	Desviación típica	p
	IOT SÍ	32	,76	,12	0,21
	IOT NO	42	,73	,11	

### **5.2.6. Índice de Resistencia y OXIGENOTERAPIA.**

Los pacientes que precisaron oxigenoterapia presentaban al inicio un índice de resistencia de 0,74 frente a un 0,79 de los pacientes que en ese mismo momento no precisaron oxigenoterapia. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 14)

**Tabla 14. Índice de resistencia y oxigenoterapia.**

		N	Media	Desviación típica	p
Índice de Resistencia	Oxigenoterapia SÍ	69	,74	0,11	0,33
	Oxigenoterapia NO	5	,79	0,07	

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral*

### **5.2.7. Índice de Resistencia y NECESIDAD DE TRANSFUSIONES.**

Los pacientes que precisaron transfusiones presentaban un índice de resistencia de 0,76 y al compararlo con el grupo que no precisó transfusiones no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 15)

**Tabla 15. Índice de resistencia y necesidad de transfusiones.**

		N	Media	Desviación típica	p
Índice de Resistencia	Necesidad de transfusión Sí	37	,76	,11	0,18
	Necesidad de transfusión No	63	,72	,12	

### 5.2.8. Índice de Resistencia y DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE (DAP)

El valor medio del índice de resistencia en los pacientes afectos de ductus arterioso persistente se sitúa en 0,89 y en los que no presentaban ductus en ese momento de la medición 0,68 por lo que es claramente superior a aquellos pacientes que no lo presentan, estos resultados fueron estadísticamente significativos.

**Tabla 16. Índice de resistencia y ductus arterioso persistente (DAP).**

		N	Media	Desviación típica	p
Índice de resistencia	DAP Sí	48	,89	,12	<b>0,00</b>
	DAP NO	33	,68	,11	

Además hemos querido analizar si hay diferencias en los valores del índice de resistencia precierre ductal y postcierre ductal encontrando los hallazgos que se detallan en la siguiente tabla (tabla 17). Estos resultados fueron estadísticamente significativos.

**Tabla 17. Índice de resistencia antes del cierre del ductus y posterior al cierre.**

	Media	Desviación típica	p
IR precierre ductal	,8855	,09237	<b>,0</b>
IR postcierre ductal	,7365	,05914	

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral*

### **5.2.9. Índice de Resistencia y HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR (HIV)**

Se ha querido comprobar si existen diferencias en los pacientes que presentan hemorragia intraventricular con respecto a aquellos que no la han presentado.

Los índices de resistencia medios en los pacientes que han presentado hemorragia intraventricular son los detallados en la siguiente tabla 18.

**Tabla 18. Índice de resistencia y hemorragia intraventricular**

	Presencia de Hemorragia intraventricular	N	Media	Desviación típ.	p
IR medio	Si	14	,73	,15	,57
	No	33	,71	,11	

## **6. Discusión y limitaciones del estudio.**

### **6.1. Análisis de los resultados y comparación con la bibliografía disponible.**

En los últimos años ha aumentado de manera significativa la incidencia de los recién nacidos prematuros más inmaduros. Este hecho ha creado la necesidad del uso de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas no sólo para disminuir la mortalidad sino también para mejorar la calidad de vida. Una de las mayores preocupaciones en este grupo de edad es cómo las diversas patologías asociadas pueden afectar al neurodesarrollo. Todos estos hechos han impulsado el uso de la ecografía doppler transfontanelar para poder objetivar los cambios hemodinámicos a nivel cerebral, clave en el pronóstico de estos pacientes. Como ya hemos visto existen diversos parámetros que pueden ser útiles pero dentro de éstos uno de los más utilizados en los últimos tiempos es el Índice de Resistencia (IR) medido en la arteria cerebral anterior.

Previamente a discutir nuestros resultados debemos tener en cuenta de que se trata de una muestra de recién nacidos pretérmino con patologías muy heterogéneas derivada de la prematuridad que pueden influir en la hemodinámica cerebral alterando el IR y las relaciones del mismo con las distintas variables estudiadas. También no debemos olvidar que a pesar de existir protocolos definidos a la hora de determinar el IR, existe variabilidad interecografista y una cierta también variabilidad en el momento de la determinación del IR así como la coincidencia con patologías que alterasen dicho índice.

En nuestro estudio al analizar el IR medio de la muestra total (n=100) en función de la edad postnatal nos encontramos que en las primeras 72 horas se encuentra en  $0,72 \pm 0,11$ , en la primera semana de vida  $0,77 \pm 0,11$ , en la segunda semana de vida en  $0,79 \pm 0,07$ , en la tercera semana de vida en  $0,82 \pm 0,08$  y más allá de la tercera semana de vida en  $0,81 \pm 0,09$ . Si bien se aprecia un incremento hasta la tercera semana de vida las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En cualquier caso esta evolución al alza aunque no significativa no coincide con la estabilidad en el IR que muestran distintos estudios una vez superadas las primeras horas de vida. Sin embargo los estudios revisados<sup>10-12</sup> sólo han hecho seguimiento del IR durante los primeros cinco días de vida a diferencia del seguimiento a más largo plazo de nuestro estudio. En cualquier caso en estas diferencias podría influir el tamaño muestral, la variabilidad interecografista o bien a las patologías derivadas de la prematuridad en muchos casos.

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral*

Al analizar el índice de resistencia en las primeras 72 horas en función de la edad gestacional nos encontramos que los recién nacidos con edad gestacional menor o igual a 32 semanas presentan un IR de  $0,72 \pm 0,13$  y en los recién nacidos a término (edad gestacional igual o mayor a 37 semanas)  $0,74 \pm 0,07$  por lo tanto no existiendo diferencias significativas. A pesar de que no existen estudios suficientemente concluyentes sí que en algunos<sup>9,10,13</sup> se ha constatado un incremento del IR en relación a la edad gestacional a diferencia del nuestro. Probablemente el escaso tamaño muestral principalmente del grupo de recién nacidos a término ha impedido detectar estas diferencias. En cuanto al lugar adecuado para determinar el IR, como ocurre en la mayor parte de estudios, en nuestra unidad por protocolo se determina en territorio de la arteria cerebral anterior concretamente en la arteria pericallosa. Existen estudios que han encontrado un IR significativamente menor (0,78) a nivel de la arteria cerebral anterior respecto a la arteria cerebral media (0,81).

En cuanto a la relación entre el IR y peso al nacimiento existe bastante disparidad entre estudios publicados; en este estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ningún grupo de peso al nacimiento (recién nacidos con peso menor a 1000g 0,76, los que pesaron entre 1000-1500g 0,70, entre 1500-2500g 0,66 y los que pesaron más de 2500g 0,75). Las características de las muestras de los distintos estudios con resultados aparentemente contradictorios podrían explicar estas diferencias; así mientras que la muestra de un estudio que no muestra diferencias estadísticamente significativas incluye sólo sujetos sanos, en la otra muestra hay sujetos con diversas patologías que podrían teóricamente afectar a la hemodinámica cerebral pudiendo constituir éstas un factor de confusión. En el caso de nuestro estudio diversas patologías como hemorragia intraventricular, ductus arterioso persistente, apneas entre otras podrían influir en la hemodinámica cerebral por lo que sería necesario un nuevo diseño con una muestra más homogénea o realizar una corrección de dichas variables para determinar si éstas pudieran constituir un factor de confusión.

En relación al sexo no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas. En las mujeres el IR medio se encuentra en 0,76 y en los varones en 0,73 siendo esta pequeña diferencia no significativa. Este parámetro no ha sido analizado en la mayoría de los estudios salvo en algún caso en el análisis descriptivo inicial no objetivándose igualmente diferencias significativas.

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral*

Otro factor analizado en el presente estudio es la posible influencia del retraso de crecimiento intrauterino (CIR) en el IR. El interés de realizar este análisis radica en que en la patogénesis de esta entidad influyen factores que potencialmente pueden afectar a la hemodinámica cerebral pudiendo producirse alteraciones en el IR. En nuestro estudio los pacientes con CIR presentan un Índice de resistencia de 0,77, este valor es ligeramente superior a los recién nacidos no CIR si bien no existen diferencias significativas. Este análisis no se ha encontrado en la bibliografía revisada.

La transfusión de concentrado de hematíes puede condicionar una sobrecarga hemodinámica y potencialmente influir en la hemodinámica cerebral por lo que la necesidad de transfusión también fue analizada en el presente estudio. El IR en los pacientes que precisaron transfusiones fue de 0,76 sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas con los pacientes que no precisaron. En la bibliografía revisada no se ha encontrado estudios que relacionen directamente esta asociación pero sí se cita como las situaciones de sobrecarga hemodinámica provocan alteraciones en el IR.

Los pacientes que presentaron hemorragia intraventricular (HIV) presentaron un índice de resistencia de 0,73 sin observarse diferencias estadísticamente significativas con los pacientes que no presentaron HIV. En la bibliografía revisada se puede encontrar que los valores del índice fluctúan sin llegar a un consenso sobre si tienden a aumentar o disminuir.

Al estudiar la posible relación entre la necesidad de oxigenoterapia y las alteraciones en el IR observamos que los pacientes que han requerido oxigenoterapia presentan un índice de resistencia medio de 0,74, valor muy ligeramente superior a los pacientes que no precisaron oxigenoterapia pero sin objetivar diferencias estadísticamente significativas. En la bibliografía revisada no se ha revisado directamente esta asociación si bien se ha visto que la presencia de acidosis respiratoria puede alterar el IR. Si bien estos datos no son en absoluto concluyentes por lo que se necesitarían más estudios futuros.

En relación a la necesidad de intubación orotraqueal (IOT) y las alteraciones en el IR se ha visto valores muy ligeramente superiores del mismo en los pacientes que precisaron intubación orotraqueal (IR de 0,76) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas con aquellos que no la precisaron. Al revisar la

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral*

bibliografía no encontramos datos concluyentes que relacionen la intubación orotraqueal con las alteraciones en el IR.

Como hemos citado anteriormente el uso de estas nuevas herramientas diagnósticas nace de la necesidad de mejorar el manejo desde etapas precoces de aquellas patologías que pueden incidir en la calidad de vida de aquellos recién nacidos prematuros que sobreviven y esto en gran medida está ligado a reducir la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP). La displasia broncopulmonar, es la consecuencia directa de la inmadurez pulmonar y la necesidad de soporte respiratorio y oxigenoterapia en una etapa muy precoz y al mismo tiempo crucial en el desarrollo pulmonar. El desarrollo de un cuadro de displasia broncopulmonar no sólo tiene consecuencias desde el punto de vista respiratorio sino que además diversos estudios han relacionado claramente la DBP con un mayor grado de afectación en el neurodesarrollo.

Si bien la necesidad de soporte respiratorio y la oxigenoterapia se han relacionado directamente con la DBP, otras patologías neonatales como el Ductus Arterioso Persistente (DAP) significativo parecen contribuir de forma independiente con su desarrollo. Sin embargo y pese a lo que pudiera parecer tanto el tratamiento profiláctico del DAP como un tratamiento agresivo no parece mejorar los resultados. De hecho en la actualidad existe una clara tendencia a una aproximación mucho más conservadora en el manejo del DAP. Esta circunstancia hace cada vez más necesario disponer de marcadores y parámetros clínicos que nos permitan tomar la decisión más correcta en relación al manejo terapéutico de este problema.

En nuestro estudio hemos analizado en relación a esta patología el IR en la tercera semana de vida y más allá de la tercera semana de vida. Se ha elegido el índice de resistencia en este momento de vida postnatal por aproximarse a los criterios de definición de DBP (persistencia de necesidad de oxígeno más allá de las 36 días de edad corregida). El índice de resistencia en la tercera semana de vida en los pacientes que desarrollaron DBP fue de 0,80, ligeramente superior a aquellos que no la desarrollaron. A pesar de ello no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En la bibliografía revisada no hemos encontrado estudios que relacionen directamente DBP con alteraciones en el IR si bien hay un estudio en el que se relaciona alteraciones en la pCO<sub>2</sub> con alteraciones en el IR.

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral*

En relación al DAP significativo es un hecho documentado que genera una disminución del flujo sanguíneo cerebral en diástole como consecuencia del denominado “robo diastólico”; como consecuencia de esta situación el IR medido por ecografía doppler tiende a la unidad al caer el flujo en diástole. Este hecho convertiría a este parámetro en un marcador idóneo de riesgo neurológico en relación al DAP y por consiguiente la necesidad de tratamiento médico y/o quirúrgico. Sin embargo no existe suficiente información de cómo otras variables pueden influir en el flujo sanguíneo cerebral y por lo tanto en el IR.

En nuestro estudio al realizar el análisis de las posibles variaciones del IR en función de la presencia de DAP encontramos que los pacientes que presentaron DAP significativo presentaron un índice de resistencia medio de 0,89, valor claramente superior a aquellos que no presentaban DAP. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas por lo que si podemos afirmar que los pacientes con DAP presentan un IR más elevado. Al analizar las variaciones en el IR pre y postcierre ductal pudimos comprobar como disminuía de 0,89 a 0,74 tras el cierre y esta disminución resultó ser también estadísticamente significativa. Este dato es acorde a lo publicado por otros grupos<sup>9,23</sup>.

Recientemente nuestro grupo está estudiando la repercusión del DAP sobre la oximetría cerebral medida mediante espectroscopia cercana al infrarojo (NIRS) y como el incremento del IR se relaciona con un empeoramiento de la oxigenación cerebral.

En este estudio preliminar hemos comprobado como la existencia de DAP es el factor más claramente relacionado con el incremento del IR y como la respuesta al tratamiento modifica de igual manera dicho parámetro. Además y a pesar de que comprobamos que existen pequeñas diferencias en relación a algunos parámetros como la edad gestacional, hecho que se constata en algunos estudios, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas y en cualquier caso siempre mucho menores que las diferencias que provoca la existencia o no de un DAP. Por lo tanto y a pesar de las limitaciones que el diseño del estudio tiene, los resultados del mismo muestran que la determinación mediante ecografía doppler del índice de resistencia puede ser útil a la hora de valorar la repercusión del DAP sobre el flujo sanguíneo cerebral y por consiguiente contribuir a la toma de decisiones terapéuticas, más aún cuando en esta población dicho parámetro no parece verse influenciado de forma significativa por otras variables.

## **6.2 Limitaciones del estudio**

Al realizar este estudio nos encontramos con varias dificultades:

Se trata de un estudio retrospectivo con todas las limitaciones que tiene un estudio de estas características. Ligado a ello el hecho de que a pesar de estar protocolizado el intervalo de tiempo en el que realizar los estudios ecográficos cerebrales en los recién nacidos prematuro con peso menor a 1500 gramos y/o edad gestacional menor a 32 semanas, en la práctica existen diferencias importantes lo que hace que frecuentemente el momento de la determinación del IR no sea el mismo para la mayoría de los pacientes. Además no siempre todos los pacientes tenían determinado el IR en los estudios ecográficos efectuados y aunque lo tuvieran inicialmente en muchos casos faltaba su determinación en los controles evolutivos.

Probablemente sea importante eliminar el sesgo de confusión que puede originar la patología particular de cada paciente en el momento de determinar el IR, siendo probablemente necesario establecer valores de normalidad en población de recién nacidos prematuros sanos a pesar de la dificultad que entraña determinar los límites del concepto "sano" en esta población.

Es importante tener en cuenta que aunque la técnica para el cálculo del IR está bien protocolizada siempre existe una variabilidad interobservador que puede influir parcialmente en los resultados.

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral*

## **7. Conclusiones**

En nuestro estudio el índice de resistencia aumenta con los días de vida postnatal sin ser este dato estadísticamente significativo.

El índice de resistencia de los recién nacidos a término y pretérmino no varía de manera estadísticamente significativa.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ni en función del peso ni del sexo.

Al relacionar el índice de resistencia con otras patologías prevalentes en el pretérmino como son la displasia broncopulmonar, la hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrotizante no hemos encontrado diferencias.

No se ha podido demostrar alteraciones en el índice de resistencia en función de la necesidad o no de oxigenoterapia o de transfusiones.

El índice de resistencia medio en los pacientes con Ductus Arterioso Persistente se sitúa en 0,84 frente a 0,68 en el resto de pacientes sin ductus por lo que es claramente superior siendo este resultado estadísticamente significativo.

Tras el tratamiento del ductus arterioso persistente el índice de resistencia disminuye de manera significativa de 0,89 a 0,74.

Por tanto podemos afirmar que la determinación mediante ecografía doppler del índice de resistencia puede ser útil a la hora de valorar la repercusión del DAP sobre el flujo sanguíneo cerebral y por consiguiente contribuir a la toma de decisiones terapéuticas.

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral*

### **8. Propuestas de futuro**

Sería conveniente diseñar este estudio de forma prospectiva con un adecuado cumplimiento de los protocolos para determinación del IR de una forma más homogénea tanto en lo que respecta a la técnica como al momento de su determinación. Además de incrementar el tamaño muestral, sería necesario una correcta definición de grupos control tanto de recién nacidos término como prematuros sanos para evitar la posible influencia de la patología del recién nacido prematuro y así poder definir valores de referencia en población sana por peso y edad gestacional.

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral*

### **TABLA DE ABREVIATURAS UTILIZADAS**

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
<b>RN</b>	<b>RECIÉN NACIDO</b>
<b>DBP</b>	<b>DISPLASIA BRONCOPULMONAR</b>
<b>HIV</b>	<b>HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR</b>
<b>DAP</b>	<b>DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE</b>
<b>LPV</b>	<b>LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR</b>
<b>VCI</b>	<b>VENA CAVA INFERIOR</b>
<b>VCS</b>	<b>VENA CAVA SUPERIOR</b>
<b>AD</b>	<b>AURÍCULA DERECHA</b>
<b>AI</b>	<b>AURÍCULA IZQUIERDA</b>
<b>AP</b>	<b>ARTERIA PULMONAR</b>
<b>IR</b>	<b>ÍNDICE DE RESISTENCIA</b>
<b>Vm</b>	<b>VELOCIDAD MEDIA</b>
<b>PA</b>	<b>PHASED ARRAY</b>
<b>CV</b>	<b>CONVEXO</b>

## **9. Bibliografía**

1. Rellan Rodríguez S, Garcia de Ribera C y Aragón Garcia M.P. El recién nacido prematuro. Protocolos de Neonatología. Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Neonatología. 2008
2. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussonsa F, Fernández Lorenzo J.R, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S, Salguero García E y Echaniz Urcelaya I. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79(4):262.e1-262.e6
3. Sehgal A, McNamara PJ. The ductus arteriosus: a refined approach! *Semin Perinatol*. 2012 Apr;36(2):105-13.
4. van Wezel-Meijler G, Steggerda SJ, Leijser LM. Cranial ultrasonography in neonates: role and limitations. *Semin Perinatol*. 2010 Feb;34(1):28-38.
5. Degani S. Evaluation of fetal cerebrovascular circulation and brain development: the role of ultrasound and Doppler. *Semin Perinatol*. 2009 Aug;33(4):259-69.
6. Moore Persaud. Embriología clínica. 7ª edición. Editorial Elsevier.
7. Jim WT, Chiu NC, Chen MR, Hung HY, Kao HA, Hsu CH, Chang JH. Cerebral hemodynamic change and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Ultrasound Med Biol*. 2005 Feb;31(2):197-202.
8. Sevely A, Fries F, Regnier C, Manelfe C. Doppler ultrasound study of the anterior cerebral artery in neonates. *J Neuroradiol*. 1991;18(4):340-50.
9. Pezzati M, Dani C, Biadaoli R, Filippi L, Biagiotti R, Giani T, Rubaltelli FF. Early postnatal doppler assessment of cerebral blood flow velocity in healthy preterm and term infants. *Dev Med Child Neurol*. 2002 Nov;44(11):745-52.
10. Cheung Y.F, Lam P.K.L, Yeung C.Y. Early postnatal cerebral Doppler changes in relation to birth weight. *Early Human Development* 37 (1994) 57-66.
11. Archer LN, Evans DH, Levene MI. Doppler ultrasound examination of the anterior cerebral arteries of normal newborn infants: the effect of postnatal age. *Early Hum Dev*. 1985 Jan;10(3-4):255-60.
12. P H Gray, E A Griffin, J E Drumm, D E Fitzgerald, and N M Duignan. Continuous wave Doppler ultrasound in evaluation of cerebral blood flow in neonates. *Arch Dis Child*. Sep 1983; 58(9): 677–681.

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral*

13. Pezzati M, Dani C, Biadaoli R, Filippi L, Biagiotti R, Giani T, Rubaltelli FF. Early postnatal doppler assessment of cerebral blood flow velocity in healthy preterm and term infants. *Dev Med Child Neurol.* 2002 Nov;44(11):745-52.
14. González J, Orden C, Ruiz de la Cuesta C et al. Cerebral oximetry in the management of ductus arteriosus. *An Pediatr (Barc)* 2014; in press. )
15. Meerman RJ1, van Bel F, van Zwieten PH, Oepkes D, den Ouden L. Fetal and neonatal cerebral blood velocity in the normal fetus and neonate: a longitudinal Doppler ultrasound study. *Early Hum Dev.* 1990 Dec;24(3):209-17.
16. Hsu CH, Lee HC, Chiu NC, Huang FY. Duplex Doppler assessment of visceral and cerebral blood flow velocity in full-term newborns. *J Formos Med Assoc.* 1993 Sep;92(9):803-6.
17. Allison JW1, Seibert JJ. Transcranial Doppler in the newborn with asphyxia. *Neuroimaging Clin N Am.* 1999 Feb;9(1):11-6.
18. de Assis MC, Machado HR. Intracranial blood flow velocities evaluated by color Doppler (duplex) in preterm infants. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004 Mar;62(1):68-74.
18. Deeg KH, Rupprecht T. Pulsed Doppler sonographic measurement of normal values for the flow velocities in the intracranial arteries of healthy newborns. *Pediatr Radiol.* 1989;19(2):71-8.
19. Greisen G. Analysis of cerebroarterial Doppler flow velocity waveforms in newborn infants: towards an index of cerebrovascular resistance. *J Perinat Med.* 1986;14(3):181-7.
20. Evans DH, Archer LN, Levene MI. The detection of abnormal neonatal cerebral haemodynamics using principal component analysis of the Doppler ultrasound waveform. *Ultrasound Med Biol.* 1985 May-Jun;11(3):441-9.
21. Elstad M1, Whitelaw A, Thoresen M. Cerebral Resistance Index is less predictive in hypothermic encephalopathic newborns. *Acta Paediatr.* 2011 Oct;100(10):1344-9.
22. Mires GJ, Patel NB, Forsyth JS, Howie PW. Neonatal cerebral Doppler flow velocity waveforms in the pre-term infant with cerebral pathology. *Early Hum Dev.* 1994 Apr 15;36(3):213-22.
23. Jim WT, Chiu NC, Chen MR, Hung HY, Kao HA, Hsu CH, Chang JH. Cerebral hemodynamic change and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Ultrasound Med Biol.* 2005 Feb;31(2):197-202.

*Utilidad clínica del índice de resistencia cerebral mediante ecografía doppler en el recién nacido. Influencia del DAP hemodinámicamente significativo en el índice de resistencia cerebral*

24. Eken P, Toet M.C, Groenendaal F and de Vries L.S. Predictive value of early neuroimaging, pulsed Doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. Sep 1995; 73(2): F75–F80.

25. Argollo N, Lessa I, Ribeiro S. Cranial Doppler resistance index measurement in preterm newborns with cerebral white matter lesion. J Pediatr (Rio J). 2006 May-Jun;82(3):221-6.

26. Khan IA, Wahab S, Khan RA, Ullah E, Ali M. Neonatal Intracranial Isquemia and Hemorrhage: Role and Cranial Sonography and CT Scanning. J Korean Neurosurg Soc. 2010 Feb;47(2):89-94.