

UNIVERSIDAD DE CÁDIZ

Facultad de Medicina

Departamento Materno Infantil y Radiología

Área de Pediatría

Tesis doctoral

**ESTUDIO DEL ELECTROENCEFALOGRAMA INTEGRADO POR  
AMPLITUD NORMAL Y PATOLÓGICO, Y SU RELACIÓN CON  
EL PRONÓSTICO, EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS DE  
MUY BAJO PESO AL NACIMIENTO**

Isabel Benavente Fernández



Dirección de la Tesis:

Dr. Simón Pedro Lubián López.

Dr. Alfonso M<sup>a</sup> Lechuga Sancho

Cádiz, noviembre de 2015







*A mi abuelo.*

*A mis padres.*

*A mi marido.*

*Y sobre todo: a mis hijos*



## AGRADECIMIENTOS

Esta tesis llega a su fin y es gracias a la colaboración directa e indirecta de muchos a los que debo desde los consejos y motivación hasta la implicación más directa.

A mi abuelo, José Benavente Campos, con quien tanto he aprendido y con quien me gustaría seguir aprendiendo. Por tantos ratos de risas, juegos, guiños, morisquetas, mimos, ironías, diversión, emoción, soledad compartida, anécdotas y lecciones, que sin tener la intención de serlo, han guiado mi vida. Por querer ser conmigo nada más que mi abuelo, aunque se dejaba ver tu gran dimensión como persona y médico. Por tu sentido del humor, agudo y rápido hasta el último día. Por enseñarme lo más importante de ser médico, esa dimensión humana de la medicina de la que es tan fácil olvidarse en estos días.

A mis padres de los que he aprendido la constancia, el esfuerzo, la responsabilidad, el buen hacer. Porque de sus ilusiones nunca supimos más que de las nuestras. Mi madre, persona optimista, alegre, fuerte, divertida, siempre interesada en aprender, estudiar, escuchar, viajar... me ha transmitido siempre la ilusión de aprender y la motivación necesaria para superarme. A mi padre, al que he admirado tanto en su etapa laboral por su manera de entender el trabajo, por su eficacia y responsabilidad. Siempre trabajador, siempre con un libro en la mano, siempre dispuesto a ayudarnos en cualquier aspecto que te pidamos. Ahora ya jubilado te admiro como abuelo de mis hijos, igual que a mi madre, y a los dos juntos por vuestra ayuda incondicional y comprensión en esta etapa tan llena de vida, de estrés, de prisas.

A mis tres hermanos, porque de cada uno he aprendido más de lo que creen. Javier inteligente y tenaz, me enseñó a hacer las cosas con cariño, con paciencia, dedicándole el tiempo que necesitaran para hacerlas bien. Alberto ejemplo de constancia, quien no me veía observarle mientras estudiaba medicina antes de

que yo entrara en la carrera y admirarle por sus interminables horas de estudio. A Juan, por su capacidad para ponerse en la piel del que tiene al lado, por su humanidad y gran inteligencia emocional.

A mi marido, porque me hizo reír desde el primer momento y me sigue haciendo reír. Por quererme como soy y acompañarme en el camino. Por hacer tuyos mis proyectos, facilitarme siempre mis ilusiones, respetar mis ideas, compartir mis éxitos y fracasos, pero sobre todo porque la realidad de la familia que estamos construyendo supera con creces la ilusión que teníamos.

A mis hijos, que consiguen que me olvide de todo cuando estoy con ellos. ¡Vuestra risa me llena tanto por dentro! ¡Qué suerte la mía, qué lujo ser vuestra madre!

A Simón, médico brillante y humano, del que he tenido la suerte de contar como tutor, mentor, amigo y apoyo incondicional desde el comienzo de mi carrera. Contigo he aprendido no sólo medicina, sino lecciones tan importantes como dar malas noticias, acompañar en el duelo, la importancia del lenguaje no verbal, de mirar a los ojos, de transmitir confianza. He trabajado contigo codo con codo y no he visto persona más trabajadora, con mayor dedicación, vocación, visión y ojo clínico. En lo científico, siempre por delante, siempre con ideas novedosas, fruto de una gran inteligencia y de no dejar nunca de estudiar. Respecto a esta tesis te debo desde la idea hasta los pacientes incluidos gracias a tu constancia. Me decías que esta tesis la hiciera por mi abuelo, por mis padres, para que se sintieran orgullosos, pero yo sé que tú hoy compartes ese orgullo y la alegría de terminar este proyecto tan mío como tuyo. Gracias.

A los médicos ya jubilados del servicio de pediatría del hospital Puerta del Mar de Cádiz, en especial debo nombrar a cuatro. Enrique Robles, al que me une un gran afecto, que desde el principio como él dice “me caló”, y con el que ha sido un honor y una suerte trabajar. Me has enseñado tanto, me has obligado a reír hasta

cuando no quería, a relativizar mis preocupaciones, me has potenciado y motivado desde el principio. Gracias.

A Juan Mena, un buen médico, un gran maestro, de esos “duraderos”, como decía Marañón “...los grandes maestros, los más duraderos, han sido aquellos que no se han propuesto dar lecciones a los demás”. Espero que sepas de mi profunda admiración y mi cariño hacia ti.

A Manolo Matías, gran docente y mejor persona, cuya ilusión por hacer cosas nuevas y aprender siempre es contagiosa.

A Antonio Atienza, mi tutor durante la residencia, por su cariño desde que llegué y sus buenos consejos, tan importantes en los primeros años de residencia.

A los demás compañeros que componen actualmente la sección de neonatología y sin cuya colaboración este proyecto no podría haber tenido lugar. Jóvenes pero ya grandes médicos: Antonio, Paula, Almudena y especialmente a Pamela, con la que me une un vínculo especial, casi fraternal. Silenciosa, prudente, conocedora de mis gestos y mis tensiones, tienes la capacidad de estar ahí, siempre atenta, por si quiero un rato de desahogo. Gracias.

Al Dr. Lechuga Sancho, director de esta tesis junto con con el Dr. Lubián, por creer en mi desde el primer momento y por la lectura a fondo de esta tesis, con críticas siempre constructivas que me han ayudado en gran medida.

Al equipo de enfermería de la unidad, que han cuidado siempre de mí como médico, como persona y como madre. He crecido con vosotros, desde que llegué hace ahora 12 años, hemos compartido buenos y malos momentos en las guardias que nos unen de una manera especial. He aprendido mucho junto a vosotros. ¡Os debo tantas y tantas colocaciones de registros del monitor de función cerebral, eventos marcados, electrodos comprobados y muchos más factores que han contribuido a esta tesis!. Gracias.

A mis amigas, las de toda la vida, Teresa y Reyes, porque siguen siendo las que mejor me conocen y con una mirada nos lo decimos todo. Sois necesarias en mi vida, me conocéis demasiado bien.

A los que se han ido incorporando en el camino, en especial al Dr. Martí Pons, intensivista pediátrico del Hospital Sant Joan de Déu, que me ha brindado tantas oportunidades y al que admiro por su manera de entender la vida, la familia, la medicina y la amistad. A la Dra. Amaya Zuazo, radióloga del Hospital Puerta del Mar, que me ha enseñado tanto, me gusta tanto escucharte hablar, eres un ejemplo para mí como persona, madre, esposa y amiga.

En los últimos dos años se han incorporado a mi vida con fuerza seis médicos más con los que tengo la suerte de participar en un proyecto tan bonito como la Fundación Nene. La neurología neonatal como nexo de unión me ha permitido acercarme a estos grandes profesionales de los que tengo mucho que aprender aún. No puedo dejar de expresar mi profunda admiración hacia el Dr. Alfredo García-Álix, con un conocimiento tan vasto de la historia, la medicina, la pediatría y especialmente de la neurología neonatal. ¡El entusiasmo que transmites me motiva tanto!, me hace querer más aún esta profesión tan bonita que tenemos.

A mis pacientes, porque de ellos y de sus padres he aprendido grandes lecciones de vida.

*“Aquellos en lo que perseveramos se convierten en fáciles de hacer, no porque la naturaleza de la tarea haya cambiado, sino porque nuestra capacidad para superarla ha aumentado”*

Ralph Waldo Emerson



**ESTUDIO DEL ELECTROENCEFALOGRAMA INTEGRADO POR  
AMPLITUD NORMAL Y PATOLÓGICO, Y SU RELACIÓN CON  
EL PRONÓSTICO, EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS  
DE MUY BAJO PESO AL NACIMIENTO**



El Dr. D. Simón Pedro Lubián López, Profesor Asociado de Pediatría, y el Dr. D. Alfonso M. Lechuga-Sancho, Profesor Contratado Doctor de Pediatría, Departamento Materno Infantil y Radiología

**CERTIFICAN:**

Que el presente trabajo de investigación titulado “ESTUDIO DEL ELECTROENCEFALOGRAMA INTEGRADO POR AMPLITUD NORMAL Y PATOLÓGICO, Y SU RELACIÓN CON EL PRONÓSTICO, EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO AL NACIMIENTO”, que presenta la Lda. Isabel Benavente Fernández para la obtención del título de Doctora, ha sido realizada en la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario Puerta del Mar, bajo la dirección de los Dres. Lubián López y Lechuga Sancho, y cumple los requisitos necesarios para ser presentado y defendido como Tesis Doctoral.

Y para que así conste, expedimos y firmamos la presente certificación en Cádiz a 17 de Noviembre de 2015.



Dr. D. Alfonso M.  
Lechuga-Sancho  
DIRECTOR



Dr. D. Simón P.  
Lubián López  
DIRECTOR



## TABLA DE CONTENIDOS

<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>VII</b>
<b>TABLA DE CONTENIDOS .....</b>	<b>XVII</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS.....</b>	<b>XXV</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>XXXI</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>XXXV</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>I.A Neurología neonatal y cuidados neurocríticos .....</b>	<b>15</b>
I.A.1 Neurociencias del desarrollo.....	16
I.A.2 Abordaje diagnóstico en neurología neonatal.....	18
1. Evaluación clínica: .....	19
2. Neuroimagen.....	20
2.1 Ecografía-doppler craneal .....	21
2.2 Tomografía Axial Computerizada .....	22
2.3 Resonancia Magnética (RM).....	22
3. Neuromonitorización: .....	23
3.1 Bases neuronales del registro de actividad cerebral:.....	23
3.2 Electroencefalografía (EEG):.....	25
3.2.1 <i>Recuerdo histórico</i> .....	25
3.2.2 <i>El EEG neonatal. Aspectos técnicos</i> .....	27
3.2.3 <i>Características del trazado EEG en el RNAT</i> .....	27
3.2.4 <i>Características del trazado EEG en el RNPT</i> .....	28
3.2.5 <i>Estado conductual: reconocimiento de los estados de vigilia-sueño</i> .....	28

a) Estados conductuales y EEG en recién nacidos normales en función de la EG .....	30
<i>Organización temporal</i> .....	30
<i>Organización espacial</i> .....	31
<i>Otros parámetros</i> .....	31
3.2.6 <i>Artefactos</i> .....	36
3.2.7 <i>Limitaciones del EEG</i> .....	37
3.3 Monitorización de función cerebral, electroencefalografía integrada por amplitud: .....	38
3.3.1 <i>Recuerdo histórico</i> .....	38
3.3.2 <i>Procesamiento de señal</i> : .....	39
3.3.3 <i>Características básicas aEEG en lesión neurológica aguda</i> .....	42
3.3.4 <i>Correlación entre EEG y aEEG</i> .....	43
3.3.5 <i>Parámetros del registro aEEG</i> : .....	44
• Continuidad .....	44
• Voltaje .....	44
• Amplitud .....	44
3.3.6 <i>Clasificación de los trazados aEEG</i> .....	45
a) Abordaje histórico de las distintas clasificaciones aEEG .....	45
b) Clasificación actual del aEEG en el RNAT .....	49
<i>Clasificación trazados de base por patrones</i> : .....	49
<i>Clasificación trazados de base aEEG por voltaje</i> .....	50
3.3.7 <i>El registro aEEG en el pretérmino</i> .....	53
3.3.8 <i>Artefactos y limitaciones del aEEG</i> .....	55
a) Limitaciones y artefactos por la localización de los electrodos: .....	56
b) Artefactos de señal aEEG: .....	57

3.3.9 <i>Influencia de medicación y procedimientos en el registro aEEG:</i> .....	58
a) Medicación sedante, analgésica y antiepiléptica: .....	58
b) Cafeína y aminofilina.....	59
c) Indometacina .....	59
d) Surfactante.....	59
3.3.10 <i>Efecto de los factores perinatales en el registro aEEG:</i> .....	60
a) Corioamnionitis.....	60
b) Inestabilidad clínica.....	60
c) Hiperbilirrubinemia.....	60
3.3.11 <i>Pronóstico neurológico del RNPT y aEEG</i> .....	60
a) aEEG y neurodesarrollo: .....	61
<i>RNPT pequeños para la EG (PEG)</i> .....	61
b) aEEG y pronóstico a corto plazo: el aEEG como herramienta predictiva de HMG-HIV .....	62
<b>II. METODOLOGÍA .....</b>	<b>73</b>
<b>II.A Hipótesis de trabajo .....</b>	<b>75</b>
<b>II.B Objetivos .....</b>	<b>75</b>
II.B.1 Objetivos primarios .....	75
II.B.2 Objetivos secundarios .....	75
<b>II.C Pacientes y métodos .....</b>	<b>76</b>
II.C.1 Diseño del estudio .....	76
II.C.2 Descripción de la población: .....	76
1. Periodo de estudio y ámbito:.....	76
2. Descripción de la muestra.....	76
2.1 Criterios de inclusión: .....	76
2.2 Criterios de exclusión: .....	76

---

<b>II.D Metodología</b> .....	<b>77</b>
II.D.1 Variables independientes:.....	77
1. Variables perinatales (tabla 12) .....	77
2. Parámetros aEEG:.....	78
II.D.2 Variables dependientes:.....	80
1. El registro aEEG como variable resultado:.....	80
2. Pronóstico neurológico a corto plazo: .....	81
2.1 Hemorragia intraventricular grave:.....	81
2.2 Muerte .....	82
2.3 Muerte y/o HIV grave .....	82
II.D.3 Monitorización del aEEG .....	82
II.D.4 Análisis de los registros aEEG .....	85
<b>II.E Análisis estadístico:</b> .....	<b>85</b>
II.E.1 Estadística descriptiva:.....	85
II.E.2 Estadística analítica:.....	86
1. Estudio bivariable.....	86
2. Estudio multivariable: .....	86
<b>II.F Confidencialidad</b> .....	<b>87</b>
<b>II.G Consideraciones éticas</b> .....	<b>88</b>
<b>III. RESULTADOS</b> .....	<b>89</b>
<b>III.A Análisis descriptivo</b> .....	<b>91</b>
III.A.1 Población y muestra.....	91
1. Variables perinatales:.....	94
1.1 Pequeños para la EG (PEG) .....	95
2. Pronóstico a corto plazo: .....	98
2.1 Muerte:.....	98

2.1.1	Relación entre fallecimientos y EG.....	98
2.1.2	Relación entre parámetros aEEG y fallecimientos.....	99
a)	Patrón de base aEEG y CSV en relación al fallecimiento .....	99
2.2	Hemorragia intraventricular grave:.....	101
2.2.1	Relación entre HIV grave y EG.....	101
2.2.2	Relación entre parámetros aEEG y HIV grave.....	101
2.3	Hemorragia intraventricular grave y/o muerte:.....	102
2.3.1	Relación entre HIV grave y/o muerte y EG.....	102
2.3.2	Relación entre parámetros aEEG y HIV grave y/o muerte. ....	104
3.	Características de los trazados aEEG: .....	104
3.1	Duración del registro: .....	104
3.2	Valoración global de los trazados aEEG en función de la EG: .....	105
3.3	Escala de maduración (Burdjalov) .....	106
3.4	Escalas de gravedad y parámetros aEEG .....	109
3.4.1	CRIB: .....	109
3.4.2	SNAPPE-II.....	111
3.5	Características aEEG en RNPT PEG: .....	112
3.6	Parámetros aEEG en las primeras 72 horas de vida... ..	115
3.6.1	Continuidad .....	115
a)	Evolución temporal:.....	117
	Valoración global .....	117
b)	Valor pronóstico de la continuidad en las primeras 12 horas de vida: .....	118
	BV y/o DBV.....	119
	Bajo voltaje y HIV grave.....	121

c) Valor pronóstico de la continuidad en las 24-48 horas de vida .....	121
d) Valor pronóstico de la continuidad a las 72 horas de vida .....	123
e) Análisis global de los tres periodos de estudio .....	123
3.6.2 <i>Amplitud de margen inferior</i> .....	125
a) Evolución temporal: .....	126
Valoración global .....	126
Descripción de la AMI en ausencia de HIV grave y/muerte en las primeras 12 horas de vida .....	126
Descripción de la AMI en ausencia de HIV grave y/muerte en las primeras 24-48 horas de vida .....	127
Descripción de la AMI en ausencia de HIV grave y/muerte en las primeras 72 horas de vida .....	128
<i>Valor pronóstico del AMI en las primeras 12 horas de vida</i> .....	129
<i>Valor pronóstico del AMI a las 24-48 horas de vida</i> .....	129
<i>Valor pronóstico del AMI a las 72 horas de vida</i> .....	130
<i>Análisis global de AMI en las 72 horas de vida</i> .....	130
3.6.3 <i>Ancho de banda</i> : .....	131
3.6.4 <i>Ciclos sueño vigilia</i> : .....	134
a) Evolución de los ciclos sueño vigilia en las primeras 72 horas por EG .....	134
b) Ausencia de CSV y pronóstico: .....	137
<b>III.B Análisis multivariante</b> .....	<b>138</b>
III.B.1 Selección del mejor modelo .....	138
III.B.2 Análisis e interpretación del modelo seleccionado .....	142
III.B.3 Predicciones con el modelo seleccionado .....	143
1. Fiabilidad de las predicciones: .....	146
1.1 Valoración externa de la fiabilidad: .....	146

III.B.4 Otros modelos .....	147
<b>IV. DISCUSIÓN .....</b>	<b>151</b>
<b>IV.A Características generales del trazado aEEG en nuestro estudio.....</b>	<b>153</b>
1. Precocidad del registro. ....	153
2) Dos canales versus un canal.....	155
<b>IV.B Características aEEG y maduración en las primeras 72 horas de vida .....</b>	<b>156</b>
IV.B.1 Continuidad:.....	159
IV.B.2 Amplitud de margen inferior.....	160
IV.B.3 Ancho de banda.....	161
IV.B.4 Ciclos sueño-vigilia .....	162
IV.B.5 Escala de maduración:.....	163
IV.B.6 Conclusiones y limitaciones sobre los parámetros aEEG en las primeras 72 horas de vida y la maduración de la actividad cerebral.....	165
<b>IV.C Relación con las escalas de gravedad en las primeras 12 horas de vida .....</b>	<b>168</b>
1. CRIB y aEEG .....	168
2. SNAPPE-II y aEEG:.....	169
<b>IV.D El pretérmino pequeño para la EG y el registro aEEG .....</b>	<b>169</b>
<b>IV.E Pronóstico neurológico a corto plazo: HIV grave y/o muerte.....</b>	<b>172</b>
IV.E.1 Muerte:.....	172
IV.E.2 Hemorragia intraventricular grave:.....	173
IV.E.3 Hemorragia intraventricular grave y/o muerte: .....	174
1. Parámetros aEEG y hemorragia intraventricular grave y/o muerte. ....	174

---

1.1 Continuidad: .....	174
1.2 Amplitud de margen inferior .....	177
1.3 Ancho de banda .....	177
1.4 Ciclos sueño vigilia .....	177
1.5 Escala de maduración .....	178
2. Análisis multivariante.....	178
<b>IV.F Limitaciones y fortalezas .....</b>	<b>181</b>
<b>IV.G Relevancia y aplicabilidad de los resultados.....</b>	<b>182</b>
<b>V. CONCLUSIONES .....</b>	<b>185</b>
<b>VI. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>189</b>
<b>VII. ANEXOS.....</b>	<b>209</b>
<b>VII.A Anexo 1. Certificado del responsable de la sección .....</b>	<b>211</b>
<b>VII.B Anexo 2. Hoja de información al paciente y         consentimientos informados .....</b>	<b>212</b>
<b>VII.C Anexo 3. Certificado Comité ética .....</b>	<b>219</b>
<b>VII.D Anexo 4. SNAPPE-II .....</b>	<b>220</b>
<b>VII.E Anexo 5. CRIB.....</b>	<b>221</b>
<b>VII.F Anexo 6. Cronograma ecografía transfontanelar .....</b>	<b>222</b>
<b>VII.G Anexo 7. Hoja de análisis aEEG .....</b>	<b>223</b>
<b>VIII. PREMIOS RECIBIDOS Y ARTÍCULO PUBLICADO RELACIONADOS CON LA TESIS.....</b>	<b>225</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Mortalidad de RNPT MBP en España. ....	2
Tabla 2. Características EEG del RNPT en función de la EG .....	35
Tabla 3. Principales artefactos EEG.....	37
Tabla 4. Resumen de hallazgos normales en la monitorización aEEG precoz en relación a la EG.....	45
Tabla 5. Escala de maduración aEEG. ....	47
Tabla 6. Resumen de trazados aEEG patológicos y la asociación con el pronóstico neurológico a distintas EG. (Ver texto para mayor descripción y referencias) .....	47
Tabla 7. Clasificación aEEG en función de la amplitud. ....	48
Tabla 8. Correspondencia de las clasificaciones por voltaje y por patrón de base de los registros aEEG .....	50
Tabla 9. Patrones de base aEEG normales en el pretérmino según Olischar.(117). ....	55
Tabla 10. Artefactos frecuentes en registros aEEG .....	57
Tabla 11. Estudios de monitorización precoz aEEG en RNPT en relación a pronóstico neurológico a corto plazo .....	65
Tabla 12. Variables perinatales.....	78
Tabla 13. Definición de los parámetros aEEG.....	79
Tabla 14. Escala de maduración aEEG .....	80
Tabla 15. Clasificación de HMG-HIV según Papile y De Vries. ....	81
Tabla 16. Comparación de variables demográficas entre pacientes incluidos y no incluidos en el estudio. ....	93
Tabla 17. Variables perinatales en función de la edad gestacional (EG) y en la muestra completa.....	95
Tabla 18. Pacientes con peso adecuado (PAEG) y pequeños para EG (PEG) en función de la EG. ....	96
Tabla 19. Principales variables perinatales en función de peso AEG y PEG. ....	97

Tabla 20. Frecuencia y porcentaje de fallecidos en función de la EG.....	99
Tabla 21. Trazado aEEG de BV y ausencia de CSV en las primeras 72 horas de vida en relación al fallecimiento. ....	99
Tabla 22. Frecuencia y porcentaje de ausencia y presencia de hemorragia intraventricular grave en función de la EG agrupada .....	101
Tabla 23. Análisis bivariante de los principales parámetros aEEG que se asocian al desarrollo de HIV grave .....	102
Tabla 24. Frecuencia y porcentaje de HIV grave y/o exitus en función de la EG agrupada. ....	103
Tabla 25. Variables clínicas en función de la presencia de lesión neurológica grave y/o exitus.....	104
Tabla 26. Datos descriptivos de la duración del registro aEEG.....	105
Tabla 27. Puntuación en la escala de maduración en función de la EG agrupada .....	106
Tabla 28. Puntuación en la escala de maduración en función de las horas de vida y la presencia de HIV grave y/o muerte .....	108
Tabla 29. Medidas centrales y de dispersión de puntuación SNAPPE-II en relación a la continuidad en las primeras 12 horas de vida.....	111
Tabla 30. Características aEEG en ausencia de HIV grave y/o muerte en RNPT en función de la variable PEG.....	113
Tabla 31. Proporción de pacientes con AB muy deprimido en las primeras 12 horas de vida en función de la presencia de HIV grave y/o muerte en RNPT AEG y PEG. $P < 0.0001$ .....	114
Tabla 32. Continuidad en las primeras 72 horas de vida en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o exitus.....	116
Tabla 33. Continuidad en las primeras 12 horas de vida en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o exitus.....	118
Tabla 34. Trazados de base en las primeras 12 horas de vida en relación a la posterior presencia de HIV grave en RNPT MBP.....	120
Tabla 35. Valores y parámetros de OR de HIV grave de aEEG de BV/DBV respecto a aEEG DAV/Continuo en las primeras 12 horas de vida en RNPT MBP.....	120

Tabla 36. Trazados de base en las primeras 12 horas de vida en relación a la posterior presencia de HIV grave y/ exitus en RNPT MBP. ....	120
Tabla 37. Valores y parámetros de OR de HIV grave y/o exitus de aEEG de BV/DBV respecto a aEEG DAV/Continuo en las primeras 12 horas de vida en RNPT MBP.....	120
Tabla 38. Valores y parámetros de OR de aEEG respecto a HIV grave en el grupo de RNPT de 30 a 32 SG .....	121
Tabla 39. Índices de validez y precisión diagnóstica de trazado aEEG BV/DBV en las primeras 12 horas de vida en RNPT 30-32 SG. ....	121
Tabla 40. Continuidad a las 24 -48 horas de vida en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o exitus. ....	122
Tabla 41. Continuidad a las 72 horas de vida en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o exitus. ....	123
Tabla 42. Trazados BV/DBV en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o exitus en todo el periodo de estudio.....	124
Tabla 43. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de registro aEEG de BV o DBV en las primeras 72 horas de vida en pacientes de 23-26 respecto al desarrollo de HIV grave/ exitus. ....	124
Tabla 44. AMI por intervalos horarios en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o exitus. (< 3 $\mu$ V: depresión grave del margen inferior; 3-5 $\mu$ V: depresión moderada; >5 $\mu$ V: AMI elevada).....	125
Tabla 45. AMI en ausencia de HIV grave y/muerte en las primeras 12 horas de vida.....	126
Tabla 46. AMI en ausencia de HIV grave y/muerte a las 24-48 horas de vida.....	127
Tabla 47. AMI en ausencia de HIV grave y/muerte a las 72 horas de vida.....	128
Tabla 48. AMI a las 12 horas de vida en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o exitus. ....	129
Tabla 49. AMI a las 24-48 horas de vida en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o exitus.....	129

Tabla 50. AMI a las 72 horas de vida en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o exitus .....	130
Tabla 51. Depresión grave de AMI respecto a otra categoría de AMI en las primeras 72 horas de vida en función de la presencia de HIV grave y/o exitus.....	131
Tabla 52. AB en las 72 horas de vida en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o exitus. ....	132
Tabla 53. Comparación del AB muy deprimido respecto a otro tipo de ancho de banda en las primeras 12 horas de vida respecto a la HIV grave y/o exitus.....	133
Tabla 54. CSV en las primeras 72 horas de vida en función de la EG en ausencia de HIV grave y/o muerte.....	135
Tabla 55. OR de CSV ausentes en las primeras 72 horas de vida respecto a HIV grave, muerte y HIV grave y/o muerte.....	137
Tabla 56. Modelos de regresión logística ordenados por índice de información de Akaike (AIC) .....	140
Tabla 57. Índices de precisión y validez diagnóstica. <i>Se</i> =sensibilidad, <i>Sp</i> =especificidad; <i>VPP</i> = valor predictivo positivo; <i>VPN</i> = valor predictivo negativo. AUC: área bajo la curva.....	141
Tabla 58. Tabla de índices pronósticos. ....	144
Tabla 59. Tabla de predicciones del riesgo de HIV grave y/o muerte relativo a una recién nacido de 1710 gr, con registro aEEG DAV o continuo en las primeras 12 horas de vida y puntuación CRIB de 0 .....	145
Tabla 60 Tabla de índices pronósticos. ....	149
Tabla 61. Relación entre amplitud de margen inferior y continuidad en las primeras 12 horas de vida. ....	149
Tabla 62. Características generales de los estudios de monitorización aEEG precoz en el RNPT. ....	155
Tabla 63. Resumen de los artículos que han utilizado la escala de maduración aEEG. ....	165
Tabla 64. Estudios aEEG en RNPT PEG en los últimos dos años .....	171

---

Tabla 65. Resumen de principales hallazgos aEEG en HIV grave y/o muerte en estudios de interés de los últimos años.....	176
Tabla 66. Tabla de índices pronósticos. Predicciones del riesgo (%) de HIV grave y/o muerte según el peso, CRIB y la continuidad del trazado aEEG en las primeras 12h de vida.....	180
Tabla 67. SNAPPE-II. (198) .....	220
Tabla 68. CRIB (199) .....	221



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Áreas de conocimiento en neurodesarrollo .....	17
Figura 2. Pilares de la asistencia al recién nacido con patología neurológica neonatal .....	18
Figura 3. Diagrama de los principales circuitos neuronales tálamo-corticales responsables de los ritmos de actividad electroencefalográfica.....	24
Figura 4. Diferencias entre los estados de sueño.....	29
Figura 5. Estados conductuales.....	30
Figura 6. Resumen gráfico de los principales cambios maduracionales en el EEG del pretérmino.....	32
Figura 7. Esquema del procesamiento de la señal EEG para la obtención de registro aEEG .....	40
Figura 8. Ejemplo de trazado discontinuo EEG.....	41
Figura 9. Representación esquemática del efecto de la duración del intervalo interbrote (IBI) de un trazado EEG discontinuo en el margen inferior del trazado aEEG.....	42
Figura 10. Patrones de base aEEG según la clasificación Hellström-Westas.....	51
Figura 11. Ejemplos de patrones de base aEEG según la clasificación Hellström-Westas.....	52
Figura 12. Ciclos sueño vigilia .....	53
Figura 13. Clasificación de crisis convulsivas .....	53
Figura 14. Trazado aEEG de BS frente a <i>trazé discontinu</i> de un RNPT de 27 SG.....	54
Figura 15. Colocación de los electrodos para el registro aEEG.....	83
Figura 16. Situación correcta de los electrodos en canal biparietal.....	84
Figura 17. Pretérminos tras la colocación de los electrodos aEEG.....	84

Figura 18. Población de pretérminos en el periodo de junio 2009-septiembre 2012 ingresados en la UCIN.....	92
Figura 19. Puntuación en el score de gravedad SNAPPE-II respecto al grupo PEG.....	98
Figura 20. Proporción de trazados de bajo voltaje frente a otro tipo de trazado aEEG en las primeras 72 horas de vida en RNPT clasificado por fallecimiento.....	100
Figura 21. Proporción de pacientes con CSV ausentes en las primeras 72 horas de vida en función del fallecimiento.....	100
Figura 22. Evolución visual de los registros aEEG desde las 24 a las 32 SG. ....	105
Figura 23. Diagrama de caja de la puntuación en la escala de maduración en función de la EG agrupada.....	107
Figura 24. Escala de maduración (Burdjalov) en función de la EG y de las horas de vida.....	107
Figura 25. Diagrama de cajas de la puntuación de la escala de maduración en función de las horas de vida y del desarrollo de HIV grave y/o exitus.....	109
Figura 26. Puntuación CRIB en función de la presencia o ausencia de CSV en las primeras 72 horas de vida. ....	110
Figura 27. Valores SNAPPE-II en función de la continuidad aEEG en las primeras 12 horas de vida. ....	111
Figura 28. Puntuación en el score de maduración (escala de Burdjalo en las primeras 12 horas de vida) en RNPT de peso AEG o PEG en ausencia de HIV grave y/o muerte.....	114
Figura 29. Trazados de base en función de la EG en las primeras 72 horas de vida.....	117
Figura 30. Representación gráfica de la evolución de la amplitud del margen inferior en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o muerte.....	126
Figura 31. Representación gráfica de la evolución del ancho de banda en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o muerte .....	133

Figura 32. Representación gráfica de la evolución de los ciclos sueño vigilia en función de la EG, los intervalos horarios y la presencia de HIV grave y/o muerte.....	134
Figura 33. Representación gráfica de la proporción (%) de los distintos patrones CSV en RNPT de 24 A 26 sin HIV grave y/o exitus ....	135
Figura 34. Representación gráfica de la proporción (%) de los distintos patrones CSV en RNPT de 27 a 29 sin HIV grave y/o exitus.....	136
Figura 35. Representación gráfica de la proporción (%) de los distintos patrones CSV en RNPT de 30 a 32 sin HIV grave y/o exitus.....	137
Figura 36. CSV ausentes respecto a otras categorías de CSV en RNPT en las primeras 72 horas de vida que fallecen.....	138
Figura 37. Curvas ROC de los 4 mejores modelos predictivos. AUC= área bajo la curva.....	141
Figura 38. Curva ROC del modelo seleccionado que incluye como variables predictoras de HIV grave y/o muerte peso RN, puntuación CRIB y la presencia de trazado aEEG BV/DBV en las primeras 12 horas.....	142
Figura 39. Curva ROC del modelo que incluye como variables predictivas de HIV grave y/o muerte: peso, soporte inotrópico, continuidad y AMI en las primeras 12 horas de vida.....	148
Figura 40. Registro aEEG en función de la EG.....	158



## ABREVIATURAS

aEEG	electroencefalograma integrado por amplitud
aEEG	sueño activo (active sleep)
BS	brote supresión
BV	bajo voltaje
C	continuo
CSV	ciclos sueño vigilia
CVN	continuo de voltaje normal
DAV	discontinuo de alto voltaje
DBV	discontinuo de bajo voltaje
DC	discontinuo
DVN	discontinuo de voltaje normal
ECG	electrocardiograma
EEG	electroencefalograma
EG	edad gestacional
EGC	edad gestacional corregida
EHI	encefalopatía hipóxico-isquémica
FT	plano o inactivo
HMG-HIV	hemorragia de matriz germinal-hemorragia intraventricular
IBI	intervalo interbrote
IHPV	Infarto hemorrágico periventricular
PC	parálisis cerebral
QS	sueño tranquilo (quiet sleep)
REM	"rapid eye movements", movimientos oculares rápidos
RM	resonancia magnética
RN	recién nacido
RNAT	recién nacido a término
RNPT MBP	recién nacido de muy bajo peso
SG	semanas de gestación
SNC	sistema nervioso central
UCIN	unidad de cuidados intensivos neonatales



# I. INTRODUCCIÓN



Las dos variables más importantes y determinantes de la mortalidad y morbilidad de los recién nacidos (RN) son la edad gestacional (EG) y el bajo peso al nacimiento. Se estima que cada año nacen unos 15 millones de niños prematuros (antes de que se cumplan las 37 semanas de gestación (SG)), el 5% de ellos antes de las 28 SG (SG) (1). La tasa de nacimientos de RN prematuros (RNPT) presenta una gran variabilidad geográfica, oscilando a nivel mundial entre el 5% y el 18%. En España la tasa de RNPT es del 7%(2). De estos RNPT, el 4-4,5% nacen entre las 32-34 semanas, el 1,5% entre las 32-34 semanas y el 1,5% restante antes de las 32 semanas(3).

Las complicaciones del parto prematuro son la causa más importante de mortalidad neonatal. A nivel mundial, los nacimientos prematuros son responsables del 35% de los más de 3 millones de RN que cada año mueren en el mundo y es la segunda causa de muerte, tras la neumonía, en niños menores de 5 años, siendo, en los países desarrollados, la primera causa de mortalidad infantil (4).

En los países desarrollados, a finales del siglo XX y principios del presente siglo las tasas de supervivencia eran del 85% en RNPT MBP y del 70% en RNPT de extremo bajo peso. Actualmente, y teniendo en cuenta las grandes variaciones existentes entre los distintos centros en la supervivencia de los RNPT más inmaduros, la tasa de supervivencia en RNPT extremos entre 22-24 semanas de gestación es del 39%, mientras que los que nacen entre las 24 y 27 semanas sobreviven el 81% (5).

Así, la tendencia temporal de los últimos años es a una mayor supervivencia, siendo ésta más acusada en las niñas de 23, 24 y 25 SG (6). Por el contrario, la supervivencia a las 22 semanas permanece estable en menos de un 10%.

Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), en España hubo 1.278.300 RN en el periodo 2002-2005. De ellos, entre 19.296-23.440 fueron RNPT de muy bajo peso (MBP), lo que supone un 1,4-1,7% de todos los RN.

En nuestro país, en la pasada década, la mortalidad neonatal en los RNPT MBP era del 15% (7). Como en todas las series publicadas, la mortalidad en nuestro país es inversamente proporcional al peso al nacimiento. La mortalidad hasta el alta de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) en España en diferentes rangos de peso se puede ver en la tabla 1.

Peso	Mortalidad	Peso	Mortalidad	Peso	Mortalidad
<b>401-500g</b>	92%	<b>801-900g</b>	24,60%	<b>1201-1300g</b>	5,90%
<b>501-600g</b>	75%	<b>901-1000g</b>	19%	<b>1301-1400g</b>	5,20%
<b>601-700g</b>	54%	<b>1001-1100g</b>	12%	<b>1401-1500g</b>	3,90%
<b>701-800g</b>	34%	<b>1101-1200g</b>	6,70%		

**Tabla 1. Mortalidad de RNPT MBP en España.(7)**

Como hemos indicado, en las últimas décadas la supervivencia de los RNPT ha aumentado significativamente. Esto se ha conseguido gracias a un mayor uso de corticoides prenatales, la mejor monitorización materna durante el parto, la mejora en los protocolos de reanimación del recién nacido prematuro, el uso de surfactante pulmonar, la introducción de técnicas de monitorización no invasivas, la mejora en la tecnología y en el uso de la ventilación mecánica, y por un mayor refinamiento de los protocolos de nutrición parenteral y enteral, tras la generalización de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCINs) en la década de los 70. Este progreso de los cuidados intensivos neonatales ha contribuido a la disminución de la mortalidad neonatal, siendo ésta la principal causa de la disminución de las tasas de mortalidad infantil, del 12-15 al 7-8 por mil, en tan sólo una década. Las tasas de mortalidad específica que más han descendido son las de los nacidos entre los 750 y 1.500 g, que lo han hecho en casi un 40 %. El impacto que

tiene este grupo de RNPTMBP y extremado bajo peso en la mortalidad neonatal es muy elevado; siendo responsable aproximadamente del 50 al 70% de la mortalidad neonatal y de un 25 a 30 % de la mortalidad infantil(8). A pesar de que la mejora de los cuidados obstétricos y neonatales en la última década han conseguido esta disminución de la mortalidad, incluso en las edades gestacionales más bajas (supervivencia del 80% a las 26 semanas y más del 90% a los nacidos con más de 27 SG)(9), no ha sido posible disminuir el límite de la viabilidad por debajo de las 23 SG(10).

Para conseguir esta disminución de la mortalidad, son necesarios unos recursos sanitarios de elevado coste, tanto en el periodo postnatal inmediato en las UCINs, como a largo plazo en la atención a las posibles secuelas que pueden presentar. Así, se estima que la asistencia de los RNPT es responsable de hasta el 65% del gasto de las unidades neonatales(11) y que el gasto derivado de la atención médica durante el primer año de vida de un RN prematuro de 28-31 semanas es de 95.000 dólares americanos (12).

Pero los RNPT no sólo tienen un mayor riesgo de muerte que los más maduros, sino que los que sobreviven pueden presentar daño físico, cognitivo y/o emocional.

Y es que el nacimiento pretérmino se asocia con daños en múltiples órganos debido a:

- Los mismos factores que precipitan el parto pretérmino (ej. Infección e inflamación)
- La inestabilidad fisiológica durante la transición a la vida extrauterina
- La insuficiencia de los factores protectores endógenos (ej. tiroxina, cortisol)
- La necesidad de emplear unos órganos inmaduros para mantener la vida extrauterina

- Los efectos secundarios, conocidos y desconocidos, de las técnicas y los tratamientos empleados en la atención a estos niños.

Este daño en los distintos sistemas y aparatos de la economía van a producir muchas de las complicaciones de la prematuridad, como la enfermedad pulmonar crónica, la enterocolitis necrotizante, el daño al sistema nervioso central o la retinopatía del prematuro.

La incidencia de estas morbilidades neonatales es inversamente proporcional a la EG del RNPT, siendo más frecuente en los supervivientes más inmaduros. Se asocian además, con altas tasas de mortalidad y posterior mal pronóstico en el crecimiento y el neurodesarrollo.

En España, la enfermedad de membrana hialina se diagnostica en el 77,4% de los RNPT de extremado bajo peso y en el 42,8% de RNPT MBP; la displasia broncopulmonar en el 30,8% y 6,9%, respectivamente; la ventilación mecánica se utiliza en el 82,5% y 43,5%; el surfactante en el 75,3% y 37,7%; y los corticoides para la displasia broncopulmonar en el 11,2% y 2,4%. La hemorragia intraventricular grado 3 o el infarto hemorrágico periventricular (IHP) se presentan en el 7,7%- 9,4% de los RNPT de extremado bajo peso, y la leucomalacia periventricular quística (LPV) en el 3,6%. Las tasas de sepsis precoz y tardía alcanzan el 7,1% y el 45,5%, respectivamente. Se diagnostica de enterocolitis necrotizante el 8,1% y de ductus arterioso persistente el 28,1%. El 19,1% continúan precisando oxigenoterapia a los 28 días de vida (13).

La presencia de una o más de estas morbilidades aumenta el riesgo de daño en el neurodesarrollo. Presentar displasia broncopulmonar, daño cerebral o retinopatía (ROP) grave, duplica el riesgo de muerte o incapacidad grave, mientras que tener dos de estas morbilidades triplica este riesgo(14).

El daño del neurodesarrollo es más frecuente en los RNPT más extremos. Las tasas de supervivencia sin daño o con mínimo daño son tan sólo del 6-20% para

los nacidos antes de las 25 SG y menos del 5% para los nacidos con 22 o 23 SG (15-17).

A largo plazo, el parto prematuro se asocia con una amplia variedad de alteraciones en el neurodesarrollo como alteraciones motoras, retraso cognitivo, ceguera, hipoacusia y alteraciones psicológicas, conductuales y emocionales(18).

De todas las posibles morbilidades, el daño más frecuentemente observado en los RNPT a los 18-30 meses, es el daño cognitivo; definido éste como una puntuación más de dos desviaciones estándar por debajo de la media en pruebas estandarizadas de valoración del desarrollo cognitivo. En la valoración de la función cognitiva es preciso tener presente que ésta depende de la edad en que se efectúa la valoración, del desarrollo motor, del lenguaje del niño, de la riqueza lingüística en la que el niño se desenvuelve y de los servicios de apoyo que recibe.

Aproximadamente un tercio de los RNPT presentan algún grado de daño cognitivo, de los que el 7% tienen un daño grave y el 14% presentan un daño cognitivo leve con dificultad en la lectura, la escritura o las matemáticas. Entre los prematuros tardíos la prevalencia de daño cognitivo moderado es del 19%, presentando un daño grave (CI<70), el 5,3% (19).

En los estudios de incidencia de retraso cognitivo en los RNPT no se ha constatado una clara tendencia temporal de aumento o disminución de esta secuela en las últimas décadas(20).

Los niños, adolescentes y adultos nacidos prematuramente muestran una puntuación en el rango normal del CI, así como un CI medio dentro del rango de inteligencia normal. Ahora bien, cuando se comparan con recién nacidos a término (RNAT), los RNPT tienen una CI medio significativamente más bajo. Así, en RNPT nacidos antes de las SG, el CI disminuye entre 1,3-1,7 puntos por cada semana de EG (21).

Las alteraciones en la adquisición del lenguaje son frecuentes en RNPT, observándose retraso en la adquisición del lenguaje expresivo, el procesamiento del lenguaje receptivo y en su articulación (22).

A la edad escolar se detectan dificultad en el aprendizaje y fracaso escolar en el 50 a 70% de los RNPT MBP(23).

En otro plano, se han asociado con la prematuridad trastornos de déficit de atención, problemas conductuales y dificultades socioemocionales. Se estima que la prevalencia de trastornos de la conducta en RNPT es del 9,5% (24). Así, los RNPT moderados o tardíos presentan un mayor riesgo de déficit de atención e hiperactividad(25). Distintos metaanálisis muestran que los RNPT tienen tasas significativamente mayores que los RNAT de déficit de atención, conductas internalizantes (ansiedad, depresión) y externalizantes (delincuencia, agresión, oposición) durante la infancia (26). Existen muy pocos datos sobre cuál es el estado de los RNPT MBP en la edad adulta.

Respecto a las secuelas motoras, la tasa de parálisis cerebral (PC) a los 18 meses de edad corregida entre los RNPT MBP es del 15%, 27% de ellos moderadas o graves (grados 2 a 5 de la Gross Motor Function Classification Score)(27). El riesgo de desarrollar una PC aumenta conforme disminuye la EG, desde un 1% a las 34 SG al 20% a las 26 SG (28, 29).

Sin embargo, dado que los prematuros tardíos son más numerosos que los prematuros extremos, más niños con PC son supervivientes de la prematuridad tardía que de la extrema, y aunque la PC sólo se observa en menos de 1/1000 RNAT, más de la mitad de los casos de PC se da en RNAT y menos de la mitad de los casos de PC tienen el antecedente de parto pretérmino.

Los estudios realizados que analizan la tendencia temporal en la prevalencia de PC entre RNPT muestran resultados dispares y contradictorios. Los

datos de registros europeos muestran que las tasas de PC entre los RNPT disminuyeron de la década de los 80 a los 90 del siglo pasado (30, 31), mientras que otros estudios de cohorte no muestran ningún cambio o, incluso, observan un aumento en la prevalencia (32).

No todas las disfunciones motoras representan PC. Existen otros tipos de daño motor leve, que no son PC, pero que los RNPT tienen mayor riesgo de padecer también, como son: marcada y precoz preferencia por una mano, disfunción motora fina, dificultades en el planeamiento motor, daño grafomotor con pobre habilidad en la escritura, pobre capacidad visuoespacial y problemas en la integración y el procesamiento sensoriomotor. La prevalencia de este daño motor leve en RNPT, es del 40,5% y del daño motor moderado del 19%(33).

La distonía transitoria (aumento del tono extensor y presencia de movimientos atípicos), se presenta en el 21-36% de los RNPT, con un pico de incidencia a los 7 meses de edad corregida. La presencia de esta distonía transitoria en el primer año de vida aumenta el riesgo de desarrollar posteriormente problemas motores incluyendo PC (34).

La epilepsia, con o sin PC, también es más frecuente en RNPT, con una prevalencia estimada del 31% en los más inmaduros.

Las tasas de discapacidad neurosensorial son bajas pero tienen importantes consecuencias a largo plazo.

La retinopatía se observa en el 3% de los RNPT y ocasiona daño visual grave en el 8% de los nacidos antes de las 26 SG (35). Además, los RNPT presentan un elevado riesgo de miopía e hipermetropía, y un 25% de ellos precisan lentes correctoras a los 6 años.

La hipoacusia bilateral grave que requiere audífono, se presenta en el 1-9% de los RNPT de extremado bajo peso (16, 36). Tanto la ceguera como la sordera son más frecuentes en RNPT varones, con PC, hidrocefalia y convulsiones, y su

incidencia es mayor en los RNPT más inmaduros como el resto de las morbilidades (37, 38).

Estas secuelas neurológicas son el resultado de una amalgama de lesiones hemorrágicas o isquémicas, junto con alteraciones del desarrollo cerebral.

En la etapa inicial de los cuidados intensivos neonatales hace más de cuatro décadas, la patología cerebral de los RNPT se consideraba constituida principal, y casi exclusivamente, por la hemorragia de la matriz germinal-intraventricular (HMG-HIV) y por la leucomalacia periventricular quística (LPV). Ambas se asociaron fundamentalmente con daño motor (39)

La relevancia dada a estas dos formas de daño cerebral se debe, en parte, a la emergencia, a principios de la década de los 80, de la ecografía cerebral como modalidad de neuroimagen de elección en el RNPT.

Así, aunque la HMG-HIV y la LPV quística han sido las formas “clásicas” de daño cerebral del prematuro, la HMG-HIV grave solo se presenta en el 10-15% de los RNPT MBP(40), y la incidencia de LPV quística ha disminuido con el tiempo y actualmente sólo desarrollan esta lesión menos del 5% de los RNPT (13).

A pesar de la baja frecuencia de estos daños cerebrales graves, el daño en el neurodesarrollo es, como hemos señalado, mucho más frecuente, y muchos niños sin HMG-HIV grave o LPV quística desarrollan déficit neurológicos con retraso cognitivo y trastornos conductuales, del lenguaje y de la función ejecutiva(41). Por tanto, la HMG-HIV grave y la LPV quística no explican la extensión y frecuencia de los déficits neurológicos que presentan los RNPT, como hemos expuesto previamente.

Los mecanismos fisiopatológicos que producen un daño en el neurodesarrollo de los prematuros que sobreviven son complejos y, en gran parte, desconocidos. Un numeroso conjunto de factores de riesgo pueden contribuir al daño cerebral y al desarrollo anormal del cerebro del RNPT. Así, por ejemplo, el aumento de señales

inflamatorias como las citoquinas, que puede desencadenar el parto, puede combinarse con determinados polimorfismos genéticos de riesgo y dañar el vulnerable cerebro del RNPT.

Los recientes avances en las técnicas de neuroimagen (principalmente en resonancia magnética (RM)), y en la comprensión del desarrollo del cerebro normal, nos han suministrado herramientas que posibilitan el estudio de la neuropatología que subyace a las secuelas neurológicas de la prematuridad que hemos reseñado previamente (retraso cognitivo, alteraciones motoras, trastornos conductuales...)

Los primeros estudios realizados con RM del cerebro del RNPT se centraron en la sustancia blanca con lo que fue posible identificar lesiones no quísticas de la sustancia blanca que no son visibles mediante la ecografía (42). Los estudios neuropatológicos muestran que estas lesiones son áreas de necrosis focal con pérdida de elementos celulares que afectan principalmente a los preoligodendrocitos, y de forma difusa por toda la sustancia blanca, no solo en la región periventricular(43). Cuando estas áreas de necrosis focal adquieren un tamaño macroscópico se forman los quistes característicos de la infrecuente LPV quística. Cuando las áreas de necrosis focal son microscópicas, lo que sucede en la mayoría de las ocasiones, solo se producen pequeñas cicatrices gliales que, pueden visualizarse en la RM como imágenes de lesiones punteadas en la sustancia blanca, que no siempre son visibles.

Aparte de estas lesiones focales necróticas, puede haber daño a los preoligodendrocitos con la consecuente astrocitosis, microgliosis y fallo en la maduración de los oligodendrocitos. Esta es la forma difusa de daño de la sustancia blanca (43) que neuropatológicamente se caracteriza por falta de sustancia blanca, adelgazamiento del cuerpo caloso, ventriculomegalia y retraso de la mielinización (44). Estas lesiones se observan con frecuencia en la RM de RNPT (45)

y son predictivos de daño tanto motor como cognitivo. Los estudios de neuroimagen muestran que la incidencia de LPV quística está disminuyendo, mientras que el daño difuso no quístico es, actualmente, la lesión predominante en los RNPT (46).

La mayor frecuencia de daño cognitivo ha motivado que se estudie en la valoración del cerebro del prematuro, alteraciones axonales/neuronales no sólo en la sustancia blanca, sino también daño en la sustancia gris, como pérdida neuronal y/o gliosis en la corteza cerebral, tálamo, hipocampo, ganglios basales, cerebelo y/o tronco cerebral. Este conjunto de daño de la sustancia blanca y de la sustancia gris en el cerebro del prematuro ha sido denominado encefalopatía de la prematuridad (47).

Hasta hace unos años se pensaba que la lesión de la sustancia blanca era producida solamente por un mecanismo hipóxico-isquémico causado por una disminución del flujo sanguíneo cerebral y el escaso desarrollo de la vascularización cerebral. Hoy día sabemos que hay más factores implicados tanto en la patogénesis de la lesión de la sustancia blanca como de la encefalopatía de la prematuridad. Estos factores comprenden:

- Factores prenatales como la inflamación/liberación de citoquinas y estrés materno
- Factores perinatales como la agresión hipóxico-isquémica
- Factores postnatales como la privación del factor de crecimiento (IGF-I), la inflamación/liberación de citoquinas, los efectos secundarios de los fármacos y el dolor.

Gran parte de estos factores conducen a la toxicidad combinada del glutamato, los radicales libres y las citoquinas(43, 48). Como hemos indicado, del énfasis que durante décadas se ha puesto en el daño a la sustancia blanca del

cerebro del prematuro, recientemente se ha puesto el foco de atención en la pérdida neuronal que acompaña a la lesión de sustancia blanca. Recientes estudios sobre la corticogénesis muestran que las neuronas migran desde las zonas germinativas a la corteza a través de la sustancia blanca en un momento en que ésta es muy vulnerable o incluso puede estar siendo dañada. Es en este momento cuando al daño en la sustancia blanca se suma la muerte de las neuronas que están migrando a su través como si se tratase de un campo de minas.

En el momento del nacimiento los RNPT MBP y extremado bajo peso se están produciendo una serie de cambios en su desarrollo cerebral:

- los preoligodendrocitos son la forma predominante de células precursoras oligodendrogiales
- se están formando las neuronas de la subplaca
- los “axones aferentes que esperan” se proyectan del tálamo a la corteza
- las neuronas GABAérgicas están migrando
- se está produciendo la sinaptogénesis y la proliferación glial
- los surcos y cisuras corticales se multiplican

Cada uno de estos procesos puede verse afectado en el daño de la sustancia blanca y las alteraciones axonales/neuronales que se observan en la encefalopatía de la prematuridad.

Como vemos, la patogénesis del daño cerebral en el cerebro inmaduro es compleja y termina alterando el desarrollo normal del sistema nervioso. Además de la asfisia, la isquemia, la hipoxia y la inflamación, pueden afectarse el desarrollo de procesos como la migración neuronal, la sinaptogénesis, la mielinización, la maduración celular o los canales iónicos de la membrana celular(47).

Otro aspecto que influye decisivamente en la aparición y/o aumento del daño cerebral en el RNPT y en la posterior afectación de su neurodesarrollo es la presencia de convulsiones.

Los RNPT presentan una mayor prevalencia de convulsiones que los RNAT (64/1000 RNPT de extremado bajo peso) y afectan de manera más intensa a su neurodesarrollo(38, 49). Las convulsiones pueden alterar y dañar el desarrollo cerebral durante la división celular, la diferenciación, la migración y la sinaptogénesis(50). Se ha comprobado que incluso un EEG anormal en ausencia de convulsiones, se asocia también con un aumento del riesgo de retraso del desarrollo y PC en RNPT(51). De ahí la importancia de una adecuada monitorización electroencefalográfica del cerebro neonatal en RN de riesgo, bien mediante aEEG, o idealmente, mediante videoEEG.

Aunque menos frecuente que la encefalopatía de la prematuridad, la HMG-HIV puede producir importantes alteraciones en el cerebro en desarrollo.

Esta hemorragia se produce con mayor frecuencia en la matriz germinal subependimaria localizada entre el núcleo caudado y el tálamo a nivel del foramen de Monro. Esta matriz alcanza su máximo espesor entre las 20 y 26 SG, es la fuente de los precursores gliales que generan los oligodendrocitos y los astrocitos, contribuye al desarrollo cortical y de los núcleos basales y está ricamente vascularizada por vasos frágiles muy propensos a la ruptura. Su etiología es multifactorial, aunque fundamentalmente se relaciona con la vulnerabilidad intrínseca de los capilares de la matriz germinal al daño hipóxico y a la pérdida de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (48).

Clásicamente clasificada dentro del grupo de las HMG-HIV como hemorragia intraventricular grado IV, actualmente sabemos que esta aparente hemorragia se trata, en realidad, de un IHP. Es más frecuente en la región frontal y parietal y típicamente se localiza en el mismo lado que una HMG-HIV al producirse, por esta, la obstrucción del flujo venoso (52)

El IHP se presenta solo en el 4-5% de los RNPT MBP, aunque la incidencia aumenta en los más inmaduros observándose hasta en el 20–30% de los nacidos entre las 24–26 SG o con un peso menor de 750 g.

Cuando se produce una HMG-HIV, y sobre todo en los casos de IHP, hay una destrucción de la zona subventricular y de la sustancia blanca que la rodea. Como consecuencia hay una combinación de alteraciones destructivas primarias, y otras secundarias por la alteración de la maduración cerebral. La destrucción de los axones de la sustancia blanca y los preoligodendrocitos produce una zona de pérdida tisular que se traduce en un quiste porencefálico. Las fibras tálamo-corticales se interrumpen y se daña el desarrollo cortical suprayacente. Otros efectos del IHP incluyen la alteración de la proliferación neuronal GABAérgica y de la migración desde la zona subventricular a capas superiores de la corteza cerebral y de la eminencia gangliónica al tálamo. Así, la HMG-HIV y el IHP produce alteraciones del desarrollo cerebral similares a las descritas en la LPV (52). En estas lesiones hemorrágicas no solo hay un daño directo a los preoligodendrocitos y a los axones, también hay un aumento del hierro no hem en el LCR y en los espacios de Virchow-Robin del parénquima cerebral. El hierro es un componente crítico, a través de la reacción de Fenton, en la generación de radicales libres (43). La muerte celular mediada por estos radicales libres es la principal forma de daño de los preoligodendrocitos. Además, se ha comprobado que los neonatos con HMG-HIV son más propensos a desarrollar daño de la sustancia blanca, lo que sugiere una fisiopatología similar a la de la LPV(53).

Como hemos indicado, en los últimos años se ha logrado una mejora tanto en la mortalidad como en las tasas de supervivencia sin secuelas de los RN prematuros, pero no observamos una disminución significativa en la prevalencia de discapacidad grave en esta población de recién nacidos. El reto actual de la neonatología es la disminución de las secuelas de los niños que sobreviven, mediante

la protección y el mantenimiento del crecimiento, desarrollo y maduración cerebral, tanto durante su ingreso en la UCIN como tras su alta.

Para conseguir estos objetivos es necesario disponer de marcadores que nos permitan detectar precozmente aquellos RNPT que presentan un elevado riesgo de muerte y de alteración en su neurodesarrollo. Esto nos permitiría adoptar las medidas necesarias y más adecuadas (traslado a centro de mayor nivel, adecuación de esfuerzo terapéutico, etc.), implementar los tratamientos oportunos e instaurar las medidas neuroprotectoras de manera precoz.

En la búsqueda de estos marcadores, algunas investigaciones se han centrado en la detección en suero de proteínas que, en ausencia de daño cerebral, sólo estarían presentes en el sistema nervioso central (54, 55). Otros han considerado herramientas prometedoras para la identificación precoz del daño cerebral la determinación en sangre materna, de cordón o del RN, de citoquinas proinflamatorias(56). Otros grupos han usado otras estrategias para la predicción precoz el daño neurológico como las puntuaciones en el test de Apgar (57, 58), hallazgos en técnicas de neuroimagen (59) o alteraciones del EEG (60).

La electroencefalografía (EEG) se considera el método estándar para la evaluación intermitente del estado funcional cerebral en el RNPT pero su uso en las UCIN es limitado por dificultades prácticas (61), por lo que en éstas utilizamos, cada vez con más frecuencia, la electroencefalografía integrada por amplitud (aEEG) como método de monitorización continua de la función cerebral (62).

Los distintos parámetros EEG se relacionan directamente con la neurobiología del desarrollo ya que se basan en la identificación de “paroxismos” o “episodios de actividad espontánea” que se consideran fundamentales para la sinaptogénesis durante el desarrollo cerebral (63).

La disfunción neuronal, reflejada por alteraciones en el registro EEG, puede ser un signo de que se esté desarrollando un daño cerebral. La identificación precoz de

esta disfunción electrocortical nos puede ser útil como marcador precoz de daño cerebral y abrir la posibilidad a intervenciones neuroprotectoras. Este hecho está plenamente establecido en el RNAT (64) (65). Por el contrario, se han realizado poco estudios que valoren la utilidad del aEEG como marcador pronóstico en RNPT. Ese ha sido nuestro objetivo.

## I.A Neurología neonatal y cuidados neurocríticos

Los cuidados neurocríticos neonatales combinan los conocimientos en neurología, neurocirugía y cuidados críticos neonatales en una subespecialidad en auge dentro de la neonatología (1).

Entre los objetivos más importantes de los cuidados neonatales se encuentra, no solo disminuir la mortalidad neonatal, sino preservar la función cerebral y optimizar las posibilidades de un buen pronóstico neurológico. Sin embargo, los grandes avances de la monitorización funcional del recién nacido en las últimas décadas se han centrado en las variables cardiorrespiratorias más que en la función cerebral (2). Estos avances han permitido una mayor supervivencia de pacientes críticos y pretérminos extremos a expensas de un incremento en las secuelas neurológicas por la mayor supervivencia de grupos de alto riesgo neurológico (3-6). Desde los años 90, en la llamada “década del cerebro” (7), hasta el momento actual, se le ha dado cada vez más importancia a la neurología neonatal, y la neuromonitorización y la neuroimagen cerebral han sido las protagonistas de un desarrollo tecnológico más sofisticado.

El neonatólogo debe tener competencias en neurología neonatal dado que la patología neurológica supone un 20% de los ingresos actuales en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCINs). Este porcentaje se eleva si consideramos el abordaje del recién nacido basado en la neuroprotección y en las estrategias de prevención primaria y secundaria de patología neurológica.

Es por esto que la neurología neonatal y la atención “centrada en el cerebro” están adquiriendo cada vez mayor importancia en las UCIN (1, 8).

El abordaje de la patología neurológica neonatal requiere la visión integral del paciente en esta etapa crucial en el neurodesarrollo. Debemos tener en cuenta tres áreas de conocimiento fundamentales en la neurología neonatal:

### I.A.1 Neurociencias del desarrollo

Desde la migración neuronal, el desarrollo cortical, la generación y proliferación de sinapsis, la implicación de neurotransmisores excitatorios e inhibitorios y la respuesta de los receptores neuronales (que es distinta en esta etapa de la vida) al desarrollo vascular, la mielinización y la evolución de la oligodendroglía, los mecanismos básicos que intervienen en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) adquieren gran importancia en la adecuada comprensión del neurodesarrollo normal y patológico de un grupo de pacientes, los pretérminos, que nacen en una etapa muy importante del desarrollo. La exposición del SNC en desarrollo a la vida extrauterina puede modular todos estos mecanismos que están en marcha, como la proliferación y migración, más aún si existe lesión manifiesta del SNC, ya sea por HMG-HIV o por lesión de sustancia blanca.

Hoy en día, los avances en la investigación básica y el mayor conocimiento de la formación y maduración del sistema nervioso central, nos permiten un mayor conocimiento de la patogénesis del daño neurológico y su repercusión a largo plazo en la vida de nuestros pacientes (66, 67).

El desarrollo neuronal, así como los distintos mecanismos de lesión y protección neuronal, precisan un amplio conocimiento por parte del neonatólogo que atiende al paciente con patología neurológica o en riesgo de la misma, fundamentalmente en cuatro aspectos:

1. Eventos celulares sinápticos y metabólicos que tienen lugar en el cerebro en desarrollo.
2. Mecanismos neurogenéticos de enfermedad
3. Vulnerabilidad selectiva durante el neurodesarrollo
4. Plasticidad neuronal: que se da en mayor medida en el cerebro en desarrollo contribuyendo a la recuperación de la función.

El mejor conocimiento de la ontogenia y fisiología del sistema nervioso nos ayuda a entender el aspecto clínico y fisiopatológico de la lesión neurológica y nos impulsa a la investigación para una mayor comprensión de la patología neurológica, para un mejor abordaje diagnóstico-terapéutico (Fig.1).

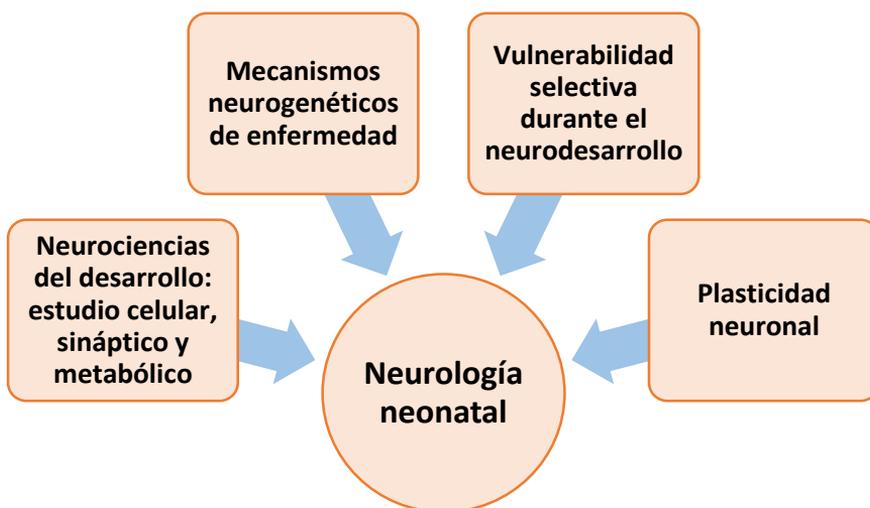


Figura 1. Áreas de conocimiento en neurodesarrollo

Como hemos indicado, el RNPT nace en un periodo de vulnerabilidad neurológica ya que entre las 22 y las 36 SG tienen lugar una serie de procesos del neurodesarrollo como la proliferación, diferenciación y migración de neuronas y glía, el desarrollo de circuitos neuronales (con formación de sinapsis y optimización de las

conexiones sinápticas) y el desarrollo cortical (con formación de surcos y circunvoluciones). A partir de las 36 semanas se inicia la mielinización que no se completará hasta los 2 – 3 años.

La circulación cerebral también se expande entre las 22 y la 36 SG. En regiones profundas, la formación de vasos se desarrolla con cierto retraso; esto incluye la matriz germinal, la sustancia blanca periventricular, el cuerpo caloso, los ganglios basales y el hipocampo, lo que da un patrón de vascularización de zona limítrofe (watershed), que explica en parte la vulnerabilidad en los RNPT de la matriz germinal, de la sustancia blanca periventricular y núcleos y sustancia gris profunda.

## I.A.2 Abordaje diagnóstico en neurología neonatal

Con la base de conocimientos en neurodesarrollo antes mencionada, el abordaje diagnóstico del paciente de riesgo neurológico en las UCIN, se realiza en base a tres pilares: la clínica, la neuroimagen y la neurofisiología (Fig.2).

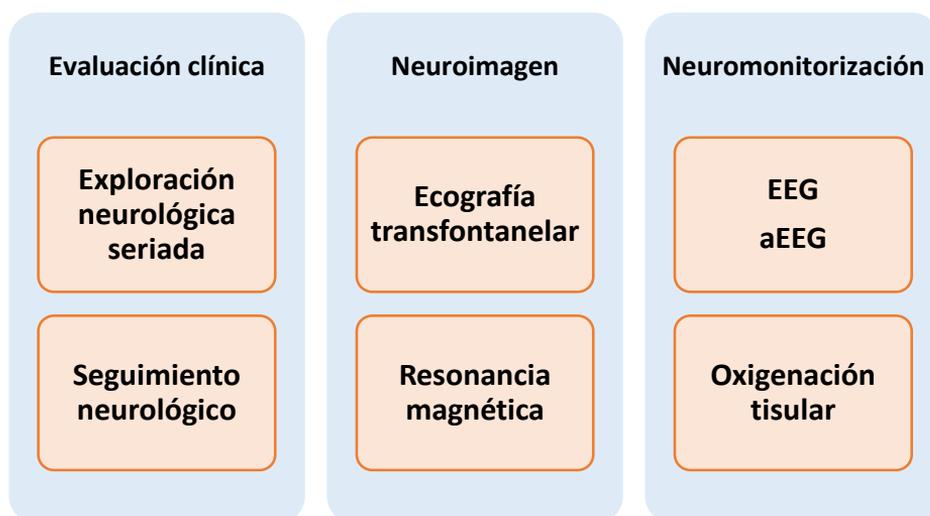


Figura 2. Pilares de la asistencia al recién nacido con patología neurológica neonatal

### *1. Evaluación clínica:*

Desde los primeros trabajos de Saint-Anne Dargassies (68), se han desarrollado un gran número de exploraciones neurológicas del neonato. Cada uno de ellos nos ha ayudado a una mejor comprensión del estado neurológico de los RNAT y RNPT, y fueron la base para el desarrollo posterior de otros sistemas de exploración.

Mientras los primeros estudios de la escuela francesa se centraron en la valoración de los reflejos del recién nacido, el tono muscular, o ambos, las exploraciones neurológicas que se desarrollaron posteriormente examinaron adicionalmente otros aspectos. En la década de los 60 del siglo pasado, Prechtl desarrolló un método que evaluaba la postura, la motilidad, los movimientos patológicos, el tono muscular, los reflejos del RN y el estado conductual del niño(69)

A falta de otros medios, la necesidad de utilizar la exploración neurológica en investigación clínica hizo que se desarrollaran varios sistemas estructurados que valoran aspectos neurológicos específicos. En la década de los 70 se desarrolló una exploración neurológica cuantitativa basada en la exploración de Prechtl (69). Brazelton desarrolló un esquema estructurado cuantitativo para RNAT que incluía la valoración conductual (70).

En 1997, Prechtl propone un nuevo método de valoración neurológica basado en la observación de los movimientos espontáneos como un indicador del estado neurológico del RN(71). Este autor describió el desarrollo normal y anormal de los patrones de los movimientos generales, tanto en el RNAT como en los RNPT, y su correlación con el pronóstico.

Otros autores han combinado diferentes enfoques en un intento de conseguir un examen neurológico que pudiera usarse tanto con fines clínicos como de investigación(72) En 1981 se desarrolló un examen que incluía la valoración de los estados conductuales, el tono, los reflejos arcaicos y la motilidad(73, 74).

Una de las ventajas de este método ha sido el desarrollo de una puntuación de “optimicidad” que permite su uso tanto con propósitos clínicos como en investigación (75). Con este examen ha sido posible establecer la variación que con la EG se produce en el tono, los movimientos y la conducta del RN.

Los RNAT muestran una postura con los miembros en flexión y un buen control de la cabeza tanto en flexión como en extensión. Los movimientos son fluidos y sólo ocasionalmente muestran temblores. La mayoría son capaces de fijar y seguir con la mirada un objeto.

Los RNPT en los primeros días muestran escaso tono flexor en las piernas, muy pobre control de la cabeza, movimientos de sacudida y escasa o nula capacidad para fijar y perseguir un objeto. Con el aumento de la EG, hay una progresiva maduración hacia el aumento del tono flexor en los miembros y un intento de control de la cabeza. Los movimientos son cada vez menos abruptos y aumenta la capacidad de perseguir con la mirada un objeto. Cuando se examinan a la edad del término, los RNPT son más excitables, tienen menor tono flexor en los miembros y menor tono extensor cervical (76).

El examen neurológico seriado, tanto en el periodo neonatal como durante el primer año de vida, ha probado ser una herramienta adecuada para establecer el pronóstico neurológico de los RNPT (77, 78).

## *2. Neuroimagen*

Las técnicas de neuroimagen utilizadas en el estudio neurológico del prematuro con fines diagnósticos y pronósticos son la ecografía-doppler, la TAC y la RM cerebrales.

## 2.1 Ecografía-doppler craneal

Se utiliza desde finales de los años 70 del siglo pasado, para la detección de alteraciones cerebrales en el neonato.

La ecografía a través de las fontanelas craneales, permite una rápida evaluación del cerebro neonatal. De manera estándar se realizan 6 cortes coronales y 5 sagitales a través de la fontanela anterior. Pueden obtenerse otros cortes a través de la fontanela mastoidea para una adecuada visualización de la fosa posterior y el tronco cerebral (79), o por la fontanela posterior, para una mejor valoración del trígono, el asta occipital de los ventrículos laterales y la fosa posterior(80).

La ecografía craneal en el RNPT nos permite estudiar:

- Hemorragia de la matriz germinal-Hemorragia intraventricular.
- Ventriculomegalia
- Lesión de la sustancia blanca (leucomalacia periventricular)
- Hemorragia cerebelar
- Crecimiento del cuerpo calloso
- Flujo sanguíneo cerebral

La limitación de esta técnica de neuroimagen en su interpretación es que está sujeta a la subjetividad del operador y tiene una significativa variabilidad interobservador. Esta variabilidad es mayor en las HMG-HIV de bajo grado y la LPV(81).

La ecografía craneal se puede utilizar como herramienta de valoración del pronóstico en los RNPT. Se ha demostrado que las alteraciones graves en la ecografía cerebral (HMG-HIV grado III, IHP, LPV quística), predicen el desarrollo de PCI y retraso neuromotor con una sensibilidad 0,86 y una especificidad de 0,99 (27, 82), aunque el valor pronóstico de las alteraciones ecográficas leves y moderadas, así como su valor en el pronóstico cognitivo, es mucho más controvertido y problemático(83).

## 2.2 Tomografía Axial Computerizada

Mediante esta técnica se puede evaluar el cráneo, las hemorragias, el espacio extra axial y los ventrículos. Sin embargo, debido a la alta exposición a la radiación ionizante que produce y la alta sensibilidad de la ecografía en la detección de la LPV quística, la ventriculomegalia y la HMG-HIV, la TAC se usa de manera excepcional en neonatología. Su uso en el RNPT se limita a la evaluación urgente del daño craneal traumático para evaluar una intervención neuroquirúrgica urgente(84).

## 2.3 Resonancia Magnética (RM)

Permite obtener imágenes de alta resolución de las estructuras cerebrales, diferenciar la sustancia blanca y la gris, visualizar la fosa posterior y el tronco cerebral y conseguir información fisiológica adicional por medio de secuencias avanzadas (espectroscopia y RM funcional).

Las alteraciones que pueden estudiarse mediante RM en el RNPT son:

- Lesión de la sustancia blanca
- Lesión de la sustancia gris
- Alteración del desarrollo o fisiológica ( espectroscopia, RM funcional)

Aunque la RM nos ofrece una imagen más detallada de la estructura cerebral y puede detectar incluso pequeñas alteraciones, su papel como herramienta predictiva del pronóstico en el RNPT continúa siendo objeto de estudio. Así, aunque controvertido, el uso de la RM a la edad corregida de término como predictor de alteración del neurodesarrollo se está extendiendo y, algunos, lo preconizan como una práctica estándar.

Las lesiones y signos en la RM que se ha comprobado que tienen valor pronóstico son:

- Lesión de la sustancia blanca periventricular quística y difusa (85).

- Mielinización del brazo posterior de la capsula interna(86).
- Apariencia del cuerpo calloso(87).
- Tractografía de la radiación óptica (88).
- Medidas volumétricas de la sustancia blanca, de los ventrículos y de la sustancia gris cortical y subcortical(89-91).
- Volumen y hemorragia cerebelar (92, 93).

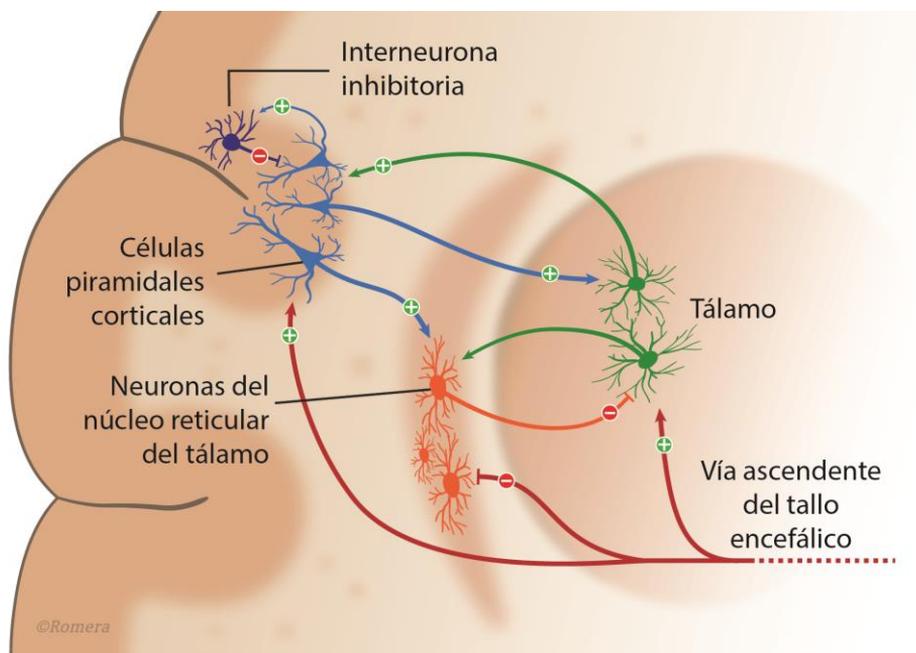
### 3. Neuromonitorización:

#### 3.1 Bases neuronales del registro de actividad cerebral:

Los ritmos de actividad cerebral registrados a través de la electroencefalografía se explican a través de las conexiones recurrentes entre distintos grupos de neuronas:

Las células de asociación tálamo-corticales, células del núcleo reticular talámico y las células piramidales corticales. Estas células son capaces de disparar potenciales de acción recurrentes (94). La actividad en los grupos de neuronas tálamo-corticales se sincroniza mediante estas conexiones recurrentes entre las células de asociación tálamo-corticales y el núcleo reticular talámico que las rodea, así como entre tálamo y corteza.

A su vez, las conexiones recurrentes a nivel cortical generan los componentes EEG de alta frecuencia durante el estado de despertar activo y los procesos mentales. Durante el despertar las aferencias colinérgicas y noradrenérgicas troncoencefálicas ejercen un efecto excitatorio depolarizante en las células tálamo-corticales y corticales e inhibe las células reticulares talámicas. De esta manera el despertar supone una reducción de la actividad sincronizada de baja frecuencia y un aumento de la actividad asíncrona de alta frecuencia. (Fig 3.)(95).



**Figura 3. Diagrama de los principales circuitos neuronales tálamo-corticales responsables de los ritmos de actividad electroencefalográfica.**

Durante el desarrollo fetal, y durante la primera etapa de vida extrauterina en caso de pretérminos extremos, existe una zona denominada subplaca situada entre la sustancia blanca y la placa cortical. La subplaca es el origen de las aferencias tálamo-corticales y cortico-corticales y contribuye de manera muy importante en la generación del trazado EEG característico del prematuro (96) (63).

La subplaca inicia su formación de manera previa a la placa cortical, con actividad sináptica desde las 9-10 SG (97). La subplaca está claramente definida a las 12 SG pero no alcanza su máxima densidad hasta las 24-32 SG (98). Esta estructura está formada por neuronas denominadas preplaca y posteriormente por neuronas procedentes del área subventricular. Conforme se va desarrollando la placa cortical las neuronas se diferencian para expresar receptores de neurotransmisores y factores de crecimiento que probablemente jueguen un papel importante en las funciones de las neuronas de la subplaca (99). La subplaca desempeña un papel muy

importante en el desarrollo de las conexiones tálamo-corticales y cortico-talámicas. Ésta genera conexiones transitorias con axones aferentes del tálamo que están “esperando” a que sus células diana migren a su capa cortical. Se denominan “aferencias en espera”. Estas sinapsis desde tálamo a subplaca se dan durante, al menos, cuatro semanas hasta que la célula diana alcanza su capa cortical correspondiente. En ese momento las neuronas de la subplaca envían axones aferentes a la cortical donde promueven la diferenciación y permiten que neuronas corticales acepten aferencias desde el tálamo. Una vez completadas las conexiones tálamo-corticales las neuronas de la subplaca sufrirán una muerte celular programada. La subplaca también guía axones desde la corteza al tálamo(100, 101). Aproximadamente entre las 24 y 32 SG, axones del cuerpo calloso (comisura-cortical) y axones de asociación cortico-cortical alcanzan la subplaca para, posteriormente, alcanzar la cortical entre las 32 a 36 SG (96).

Todos estos procesos son de gran importancia en cuanto a la actividad electroencefalográfica en estas edades y también nos ayudan a comprender el impacto de la lesión neurológica del pretérmino en el desarrollo cortical.

## 3.2 Electroencefalografía (EEG):

### 3.2.1 *Recuerdo histórico*

La actividad cerebral en el recién nacido prematuro no ha sido estudiada a fondo hasta mediados del siglo XX. De hecho, en 1933 Berger, neurólogo alemán considerado padre de la electroencefalografía, afirmaba que antes de los 35 días de vida no había actividad eléctrica cerebral aparente. Pocos años más tarde se pudo demostrar que el trazado electroencefalográfico registrado en RNAT mostraba actividad cerebral con frecuencias de 4 a 7 Hz que alternan con ondas lentas (2-3Hz) y ritmos de 12-14 Hz.

A mediados del siglo XX, a medida que crece el conocimiento del electroencefalograma (EEG) y se publican estudios que permiten distinguir las características electroencefalográficas diferenciales en los distintos estados de vigilia y sueño, crece también el interés por el EEG neonatal y fetal, publicándose incluso registros fetales realizados a través de la pared abdominal materna. En esos años, en Francia, país pionero en los estudios de EEG neonatal, se publicaron dos tesis de EEG neonatal (102, 103), en las que se describen las características normales y patológicas del mismo en RNAT y un estudio que incluía 22 RNPT de 1800-200 gr (104).

En 1953, C. Dreyfus-Brisac comenzó el estudio del EEG en el prematuro, describiéndose en los años posteriores la terminología referente al EEG neonatal que hoy día sigue vigente, lo que hizo que se siga manteniendo la nomenclatura inicial francesa. Ejemplos de esta terminología son “activité moyenne” y “tracé alternant” entre otros.

La colaboración entre investigadores franceses y estadounidenses hizo que se impulsara y profundizara el estudio EEG neonatal, generando un conocimiento más profundo del mismo. En 1999, impulsada por la escuela francesa, se publica la primera revisión del EEG neonatal, en la que se encuentra una completa descripción de todos los trazados normales, en función de la EG y del estado de vigilia y sueño, y patológicos(105). En un intento de homogeneizar la nomenclatura utilizada en el EEG neonatal se incluye un glosario de términos, lo que facilitó la realización de estudios multicéntricos comparables. Una nueva actualización de esta revisión se ha publicado en 2010 incorporando los avances técnicos que ha experimentado el EEG (106) siendo referencia ineludible en el estudio del EEG neonatal.

### 3.2.2 El EEG neonatal. Aspectos técnicos

Los avances técnicos disponibles hoy día permiten realizar el EEG del RNAT y del RNPT a pie de incubadora, con la mínima molestia para el paciente, para lo que son fundamentales una correcta preparación del equipo y un adecuado entrenamiento de personal.

De los 20 electrodos que requiere el EEG a otras edades en el neonato se recomienda la inclusión de, al menos, 8 electrodos EEG, junto con la monitorización electrocardiográfica (ECG) y respiratoria. La colocación de los electrodos (FP2, C4, T4, O2, FP1, C3, T3, O1) es equidistante según el sistema 10-20 internacional adaptado al neonato. Se recomienda además el uso de tres electrodos adicionales en la línea media (Fz, Cz, Pz). En recién nacidos, con estos 11 electrodos se mejora la detección de ondas perirrolándicas.

Al menos un electrodo adicional, usado como referencia, se coloca en la frente, orejas o mastoides, siendo la mejor posición de éste aún tema de debate.

La impedancia del electrodo debe ser menor de 10 k $\Omega$ . Se recomienda una visualización en pantalla de 20 segundos, una amplificación estándar de 10  $\mu$ V/mm y un filtro de ancho de banda de 0.16 a 70 Hz

### 3.2.3 Características del trazado EEG en el RNAT

En el RNAT, el registro EEG se caracteriza por la continuidad del trazado de base, es decir el registro EEG presenta actividad de voltaje o amplitud cuantificable todo el tiempo(105-107), existiendo ya una clara diferenciación entre áreas anteriores y posteriores, así como de los distintos estados conductuales (sueño activo (1 y 2), sueño tranquilo, despertar activo y despertar tranquilo (véase más adelante: *Estado conductual: reconocimiento de los estados de vigilia-sueño*). El registro muestra sincronía y simetría de manera continua, es decir, la actividad cerebral de base en ambos hemisferios muestra amplitud idéntica y simultánea.

En el RNAT, tras la estimulación táctil, auditiva y dolorosa se obtiene con frecuencia una atenuación del trazado de base(106).

### *3.2.4 Características del trazado EEG en el RNPT*

La vida extrauterina no se puede considerar una condición normal en los pretérminos, de tal manera que no se tiene suficiente información sobre las características consideradas normales a edades gestacionales anteriores a la de término. La realización de EEG seriados en pretérminos sin lesión neurológica y con posterior desarrollo normal nos da la aproximación más cercana al EEG normal del RNPT.

La característica dominante del EEG en el pretérmino extremo es la **discontinuidad**, de tal manera que el registro tiene periodos de actividad en brotes intercalados con periodos de actividad de bajo voltaje (intervalos interbrote (IBI)).

Conforme aumenta la EG los IBI van gradualmente disminuyendo su duración y la duración de actividad EEG continua entre brotes aumenta gradualmente a medida que se van desarrollando conexiones tálamo-corticales y córtico-corticales.

### *3.2.5 Estado conductual: reconocimiento de los estados de vigilia-sueño*

De acuerdo a la clasificación de Prechtl(108) se establecen cuatro estados conductuales: sueño tranquilo, sueño activo, despertar tranquilo y despertar activo. Según Prechtl “los estados conductuales son constelaciones de variables fisiológicas y de comportamiento, que se repiten y se mantienen estables en el tiempo, no sólo en un determinado niño, sino también en diferentes niños”. Por tanto, para el análisis de los estados conductuales tendremos que conocer su complejidad y no basarnos en una sola variable.

En RNAT el estado de vigilia puede darse en forma de agitación (despertar activo), o sin agitación, con ojos abiertos (despertar tranquilo).

La identificación electroencefalográfica de los estados de sueño se basa en la presencia o ausencia de movimientos oculares rápidos (rapid eye movements, REMs). Se pueden distinguir dos estados principales de sueño: sueño activo (con REMs, o sueño REM), y sueño tranquilo sin REMs. Aquellos periodos en que los parámetros son discordantes se clasifican como sueño indeterminado o indiferenciado, también denominados sueño transicional cuando ocurre entre dos estados de sueño bien definidos (Figs. 4 y 5).

Los patrones EEG de sueño varían en función de la edad posconcepcional, de tal manera que a partir de las 35 semanas se identifican dos formas de sueño activo: sueño activo 1, que precede al sueño tranquilo y sueño activo 2 posterior a éste (Fig. 5).

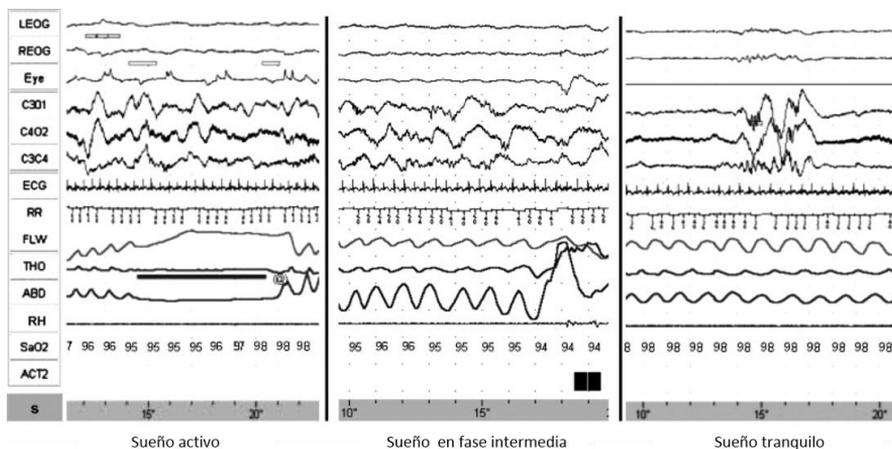


Figura 4. Diferencias entre los estados de sueño.

Ejemplo de registro polisomnográfico en un pretérmino de 34 semanas de gestación. Abreviaturas: *LEOG*: electro-oculograma izquierdo; *REOG*: electro-oculograma derecho; *Eye*: movimientos oculares registrados mediante transductor piezoeléctrico; *C3O1*, *C4O2* and *C3C4*: registros electroencefalográficos; *ECG*: electrocardiograma; *RR*: intervalo de medición; *FLW*: flujo de aire naso bucal; *THO* y *ABD*: movimientos respiratorios torácicos y abdominales (strain gauges); *RH* y *ACT2*: movimientos de mano derecha (*RH*) (piezotransductor) y miembro inferior izquierdo (*ACT2*) (actímetro); *SaO2*: saturación de oxígeno; *s*: segundos. Adaptado y traducido con autorización de (106).

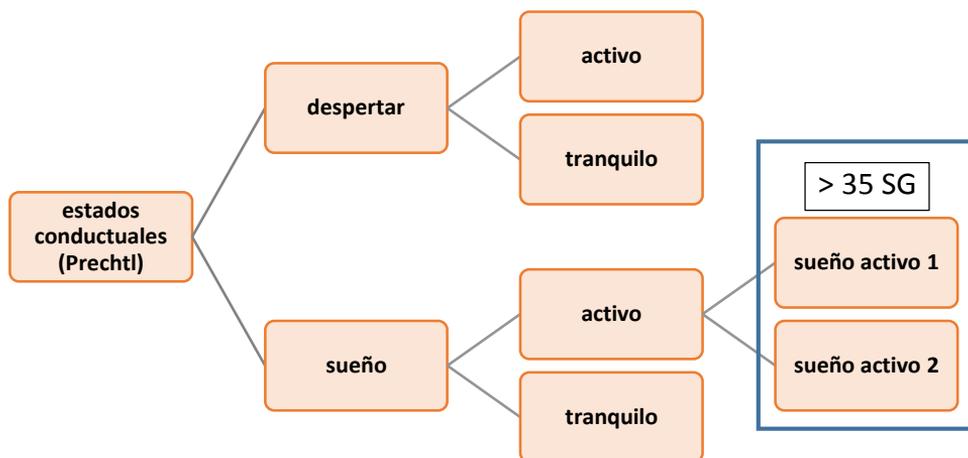


Figura 5. Estados conductuales

La duración del registro EEG para una valoración completa de los ciclos de sueño debe ser al menos de 60-70 minutos. El análisis se realiza *de visu*, ya que no existe programa de reconocimiento automático hasta la fecha. La identificación de los estados de sueño-vigilia es fundamental en la valoración clínica y neurofisiológica del recién nacido.

La diferenciación de estados en los primeros días de vida es uno de los factores de pronóstico neurológico, tanto en RNAT como en pretérminos. Es importante registrar ambos estados de sueño, ya que las alteraciones EEG se aprecian más en la fase de sueño tranquilo.

### a) Estados conductuales y EEG en recién nacidos normales en función de la EG

#### Organización temporal

Este término se refiere a cambios dependientes de la EG y el estado conductual, apreciables en la actividad EEG a lo largo de la duración del registro.

A las 26 SG sólo podemos diferenciar estados de descanso y de agitación, mientras que a las 40 SG en las que podemos identificar tres estados bien establecidos: despertar, sueño tranquilo y sueño activo

En general se puede decir que el porcentaje de actividad discontinua disminuye a medida que aumenta la EG, siendo más discontinuo en sueño tranquilo que en sueño activo y despertar.

### Organización espacial

Hace referencia a la localización específica de determinadas características EEG cuyo predominio regional varía en función de la maduración.

### Otros parámetros

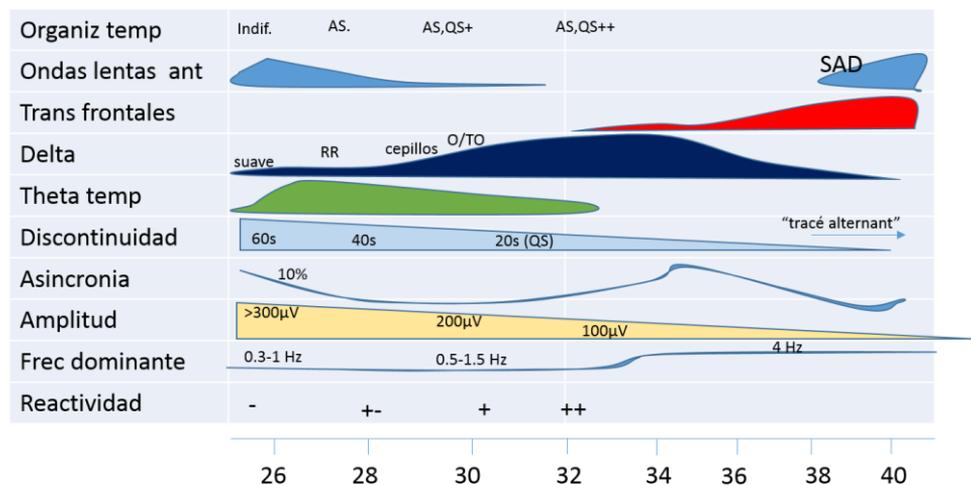
Otros parámetros que deben tenerse en cuenta son:

- La amplitud, que disminuye con la maduración
- La sincronía entre los dos hemisferios, que en los brotes de elevada amplitud sólo está presente hasta las 28 SG, posteriormente es frecuente la asincronía. A partir de las 31 SG la asincronía disminuye de manera gradual y no debe aparecer en ninguno de los conductuales del RNAT.
- La reactividad clínica y electrofisiológica, surgen a partir de las 28 SG

Existen variaciones del registro secundarias a labilidad característica de este grupo de pacientes.

La interpretación del EEG, que incluso puede servir para determinar la EG y caracterizar su normalidad o patología, es el resultado del análisis de todas las características del registro, en particular de la organización de los estados de sueño, la continuidad de la actividad y la morfología de los brotes. En la figura 6, se muestran los cambios EEG según la maduración de forma esquemática y en la tabla 2 las principales características EEG del RNPT en función de la EG.

Finalmente, debemos considerar que siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de elementos añadidos, como drogas administradas, que afecten a la lectura del EEG.



**Figura 6. Resumen gráfico de los principales cambios maduracionales en el EEG del pre-término.**

Organiz temp: organización temporal. Indif.: indiferenciado. AS: sueño activo; QS: sueño activo; Ondas lentas ant.: ondas lentas anteriores; SAD: disritmia lenta anterior; Trans frontales: ondas rápidas frontales; RR: ritmos rápidos; O/TO: occipital/temporo-occipital. Adaptado y traducido con autorización de (109)



	Estados conductuales	Trazado de base	Características EEG	Reactividad
24-25 SG	<p>Alternan periodos con movimientos oculares (menos discontinuos y de mayor amplitud) y periodos sin movimientos oculares (discontinuos y de menor amplitud)</p> <p>Las variaciones en la actividad eEEG no siempre se corresponden con fluctuaciones del estado conductual.</p>	<p>Muy discontinuo y de gran labilidad.</p> <p>Brotos de elevada amplitud (&gt; 50 <math>\mu</math>V) de duración &lt; 60 segundos.</p> <p>Aquellos de 15 a 50 <math>\mu</math>V duran de 20 a 25 segs.</p>	<p>Ondas <i>delta mono</i> o bifásicas (suaves, con muy ocasionales ritmos theta o alpha superimpuestos). Son principalmente de alta amplitud (&gt; 300 <math>\mu</math>V) y de muy baja frecuencia (0.3 a 1 Hz).</p> <p>Las ondas <i>theta</i> (4.5- 6 Hz) de amplitud variable suelen darse en brotes de ondas agudas con una amplitud en torno a 200 <math>\mu</math>V</p>	<p>Durante la estimulación táctil no hay signos visibles de reactividad en el EEG. La estimulación dolorosa provoca retirada de miembro que genera artefacto muscular en el trazado.</p>
26-27 SG	<p>Alternan periodos con movimientos oculares (menos discontinuos y de mayor amplitud) y periodos sin movimientos oculares (discontinuos y de menor amplitud)</p> <p>Las variaciones en la actividad eEEG no siempre se corresponden con fluctuaciones del estado conductual.</p>	<p>Muy discontinuo y lábil, con IBI máximos de 29 a 46 segundos</p> <p>Periodos breves de trazado semi-continuo: los brotes de elevada amplitud <math>\leq</math> 80 segundos, más que en periodos anteriores.</p>	<p>Ondas delta bifásicas.</p> <p>Ondas theta de amplitud variable, más abundantes que en etapas anteriores.</p>	

28-29 SG	Identificables despertar activo, sueño activo (con movimientos oculares rápidos) y sueño tranquilo.	Discontinuo lábil, con duración de IBIs muy variable (hasta 30 segundos). Mayores periodos de continuidad ( $\leq 160$ segundos); más frecuentes durante sueño tranquilo	Ondas delta aún de elevada amplitud mono o bifásicas con baja frecuencia. Algunas ondas delta presentan ritmos más rápidos superpuestos (cepillos delta) Ondas theta más frecuentes, en brotes aislados cuya amplitud varía de 20-260 $\mu\text{V}$ .	Inconstante y de expresión variable
30-31 SG	Ya buena correlación entre la actividad EEG y los estados conductuales (despertar activo, sueño activo (con movimientos oculares rápidos) y sueño tranquilo).	Despertar activo: se registran principalmente artefactos. Sueño activo: trazado continuo o semicontinuo Sueño tranquilo: trazado discontinuo, brotes de actividad $\geq 3$ segundos, IBI $\leq 20$ segundos.	Ondas delta (0.7 a 2 Hz, 100 a 200 $\mu\text{V}$ ). Ondas delta suaves ya no se observan. Persisten ritmos theta superpuestos. Ondas delta con ritmos alfa o beta (cepillos delta) más frecuentes. Actividad theta de más de 25 $\mu\text{V}$ de amplitud.	En sueño activo: descenso en la amplitud del EEG difusa y transitoria. En sueño tranquilo: apariencia transitoria de EEG continuo.
32-34 SG	Despertar activo, sueño activo y sueño tranquilo se distinguen fácilmente. Periodos de despertar tranquilo aún escasos.	Despertar activo: continuo con artefactos frecuentes. Despertar tranquilo: continuo Sueño activo: continuo. Sueño tranquilo: discontinuo, brotes de actividad que se alargan a $>$ EG con IBI $\leq 15$ segundos a las 32 SG y $\leq 10$ segundos a las 34 SG .	Mayor presencia de cepillos delta y el cese de la actividad theta temporal. Ondas delta con ritmos rápidos superpuestos (cepillos delta) de menor amplitud y mayor frecuencia.	

Tabla 2. Características EEG del RNPT en función de la EG

### 3.2.6 Artefactos

El reconocimiento de artefactos es de capital importancia en el análisis de la señal EEG en RN, pues nos permite la identificación correcta de trazados EEG. Los artefactos pueden ser mantenidos, repetitivos, o transitorios, pero sea cual sea la característica del artefacto supone una superposición en la actividad de base. Durante el registro, el personal debe detectar e identificar estos artefactos (94)(106).

Artefacto EEG	Descripción
Ruido de línea	Se añade la frecuencia de la electricidad (50 Hz en Europa). Esta frecuencia es filtrable.
Muscular	De frecuencia mayor de 50 Hz y de espectro de frecuencia más ancho que el anterior. Estos no pueden ser completamente eliminados mediante filtros, de hecho podrían modificar la morfología de estos artefactos y generar características EEG falsas
Ventilación alta frecuencia	Ésta puede inducir artefactos de la misma frecuencia utilizada en el ventilador (normalmente de 10 a 15 Hz)
Amplitud asimétrica	Se debe comprobar la distancia entre electrodos y la presencia de edema de cuero cabelludo asimétrico.
ECG y artefactos respiratorios	Pueden simular en ocasiones un trazado crítico. Una crisis convulsiva tiene una “historia temporo-espacial” que estos artefactos biológicos no tienen
Succión	Hay que tener en cuenta que el reflejo de succión aparece a las 28 semanas de gestación. En este caso tendremos artefactos rítmicos y compuestos por ritmos rápidos de origen muscular superimpuestos en ondas lentas theta-delta.
Hipo	Episodio aislado o repetido, normalmente podremos observar su carácter repetitivo y rítmico. Puede inducir alteraciones importantes en la señal EEG. Ocurren de manera simultánea en los canales respiratorios.
Movimiento	Los movimientos del recién nacido pueden dar una impresión de actividad rítmica. En este caso la presencia de electrodo de

Artefacto EEG	Descripción
"Acunar" al RN	EMG y/o de ECG o bien la grabación en vídeo puede ayudarnos en su identificación
	Se superponen como ondas lentas rítmicas a la frecuencia que transmita el cuidador y evolucionan según la frecuencia de éste. Pueden llegar a simular crisis por lo que no se debe olvidar su registro durante el estudio o su grabación en vídeo
Ambientales	Generados por el instrumental y los movimientos de personal alrededor del bebé. Pueden ser rítmicos o no, ocurrir en todos los canales o focalmente, normalmente a baja frecuencia. Pueden ser difíciles de identificar.
Oculares	Suelen verse simulando ondas lentas frontales. No están presentes en RNPT debido a la baja amplitud del campo eléctrico retinocorneal a esta edad.
Electrodos	Pueden ser de varios tipos, con frecuencia son picos lentos negativos con una fase inicial abrupta seguidos de una onda lenta, en ocasiones de frecuencia theta que se repite en intervalos regulares de uno o varios segundos
Solapamiento	Es la alteración de la señal por solapamiento el espectro en la conversión analógica o digital de una señal cuyo ancho de banda supera la mitad de la frecuencia de base.

**Tabla 3. Principales artefactos EEG**

### 3.2.7 Limitaciones del EEG

A pesar de que el EEG es una herramienta útil en la valoración de la actividad cerebral normal y patológica, y de su utilidad en la estimación de la maduración cerebral en RNPT, también tiene algunas limitaciones para su uso rutinario; permite estudios seriados intermitentes, pero no la monitorización continua, requiere especialización en la técnica de colocación de electrodos (correcta posición y mínima impedancia) y amplios conocimientos de neurofisiología y de los posibles artefactos a la técnica. La interpretación es asimismo compleja para el

neurofisiólogo ya que existen características específicas de la población neonatal en relación a la EG, los estados de alerta y la respuesta a la medicación que deben tener en cuenta, como hemos visto anteriormente (110).

La principal desventaja del EEG es la dificultad para dar información sobre la tendencia temporal de la actividad cerebral. Para tener impacto en los cuidados intensivos la monitorización de la actividad cerebral debe ser continua, con una puesta en marcha sencilla y menor número de electrodos. Además, las características EEG importantes para la toma de decisiones clínicas, deben estar continuamente disponibles a la cabecera del paciente y ser fácilmente interpretables por el neonatólogo(111).

Estas limitaciones se intentan subsanar a través del electroencefalograma integrado por amplitud (aEEG), un método de monitorización de la función cerebral cuyo uso en las unidades neonatales se ha extendido en la última década, siendo hoy en día considerado como herramienta de optimización de cuidados.

### 3.3 Monitorización de función cerebral, electroencefalografía integrada por amplitud:

#### 3.3.1 *Recuerdo histórico*

La monitorización de función cerebral fue diseñada por Maynard en los años 60 en respuesta a las necesidades clínicas de monitorización EEG continua en cuidados intensivos. Su aplicación clínica inicial fue en adultos tras parada cardiaca, durante estatus epiléptico y tras cirugía cardiaca (112). Se utilizó por primera vez en RN a finales de la década de los 70 y principio de los 80 (113). Desde entonces ha sido ampliamente utilizado, inicialmente en el RNAT normal y en condiciones patológicas (principalmente encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI))(64, 114-116). Es en la EHI donde ha demostrado tener una gran utilidad en el abordaje diagnóstico (patrón de base y crisis convulsivas) y pronóstico (cambios en el patrón de base,

momento de aparición de ciclos sueño vigilia (CSV)). Se ha incluido como monitorización de la función cerebral (MFC) en las fases iniciales de los ensayos clínicos de hipotermia como estrategia neuroprotectora y sigue jugando un papel muy importante en la MFC de estos pacientes(114, 116).

El interés de la MFC pronto se focalizó también en el registro del RNPT, donde ha demostrado tener un gran potencial en el estudio de la maduración de la actividad cerebral en función de la EG y en cuanto a los cambios que se presentan en condiciones de lesión neurológica (117-121).

### *3.3.2 Procesamiento de señal:*

La aEEG es un estudio de la señal EEG integrada por amplitud, es decir se basa en el análisis de la amplitud de la señal EEG pico a pico. Para optimizar el registro basado en amplitud, se realiza un procesamiento de la señal EEG. Ésta se amplifica primero para después ser filtrada de tal manera que se atenúan frecuencias inferiores a 2 Hz y superiores a 15 Hz. Este filtrado minimiza artefactos de movimiento, de actividad muscular, electrocardiograma (ECG) y aquellos derivados de interferencia eléctrica. En la banda de frecuencia de 2 a 15 Hz, el filtro tiene en cuenta y compensa la atenuación de la actividad cerebral en cuanto a los componentes no rítmicos de la señal EEG conforme aumenta la frecuencia. La amplitud de la señal EEG se comprime en escala semilogarítmica, de tal manera que se presenta en escala lineal de 0-10  $\mu\text{V}$  y en escala logarítmica de 10-100  $\mu\text{V}$ . Se realiza también una rectificación (las amplitudes negativas se transforman a positivo), una detección de picos y, por último, la compresión en el tiempo de la señal aEEG (95, 111) (Fig7)

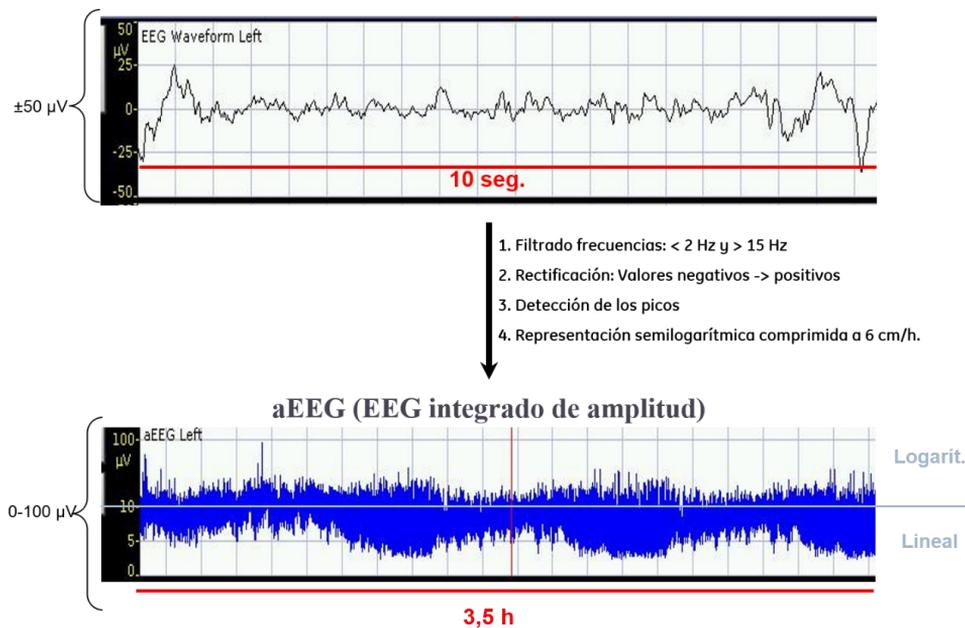
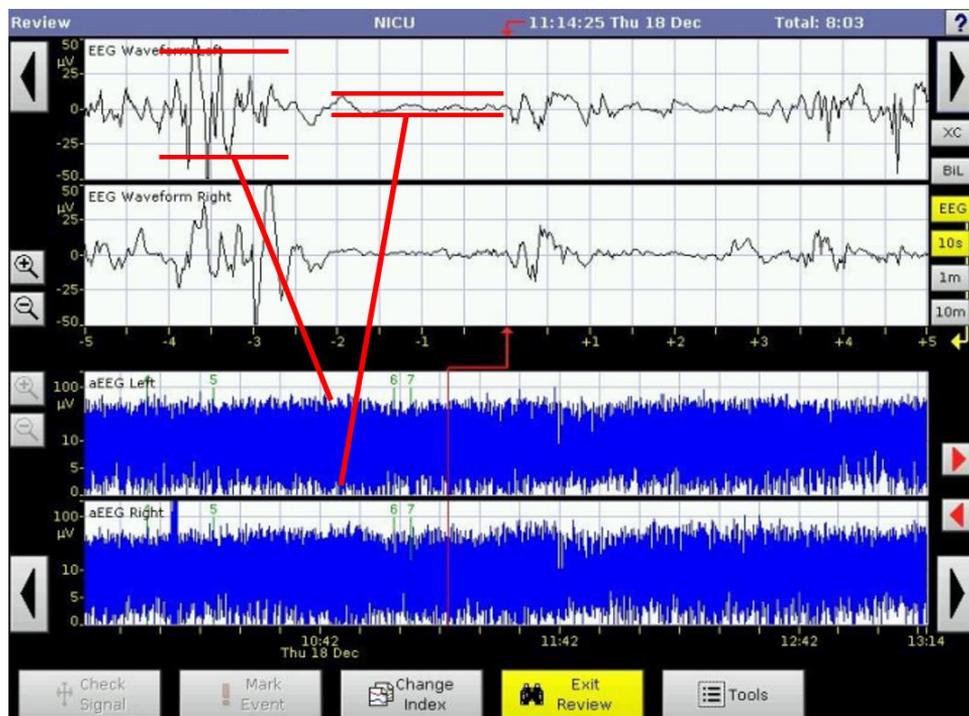


Figura 7. Esquema del procesamiento de la señal EEG para la obtención de registro aEEG

Se obtiene de esta manera un registro aEEG en forma de banda azul en el que los márgenes superior e inferior reflejan las variaciones máximas y mínimas de amplitud EEG (Fig.8)

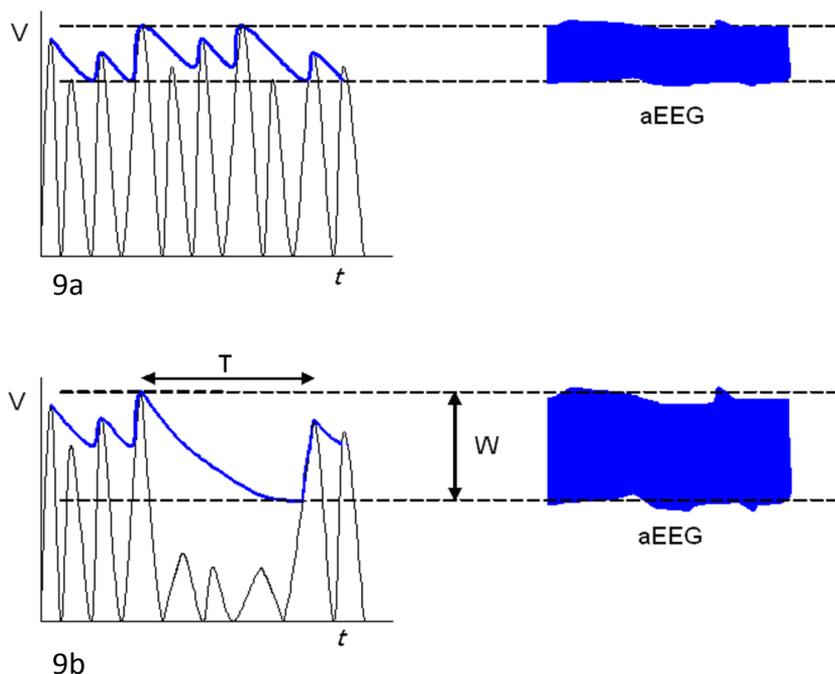


**Figura 8. Ejemplo de trazado discontinuo EEG.**

La diferencia de amplitud entre los picos en los brotes definen el margen superior del trazado aEEG y la diferencia entre picos del intervalo interbrote define el margen inferior.

Dada la representación en función del tiempo del trazado aEEG, el margen inferior del trazado aEEG se determina, no sólo por la diferencia entre picos respecto a la amplitud, sino también por el tiempo entre picos en el trazado EEG. En presencia de episodios de discontinuidad repetidos (intervalos interbrote (IBI) de 1-5 segs) la posición del margen inferior se afecta en gran medida, lo que facilita la identificación de estos episodios.

La escala semilogarítmica permite la detección de cambios de muy baja amplitud ( $< 5 \mu\text{V}$ ) en el trazado de base.



**Figura 9. Representación esquemática del efecto de la duración del intervalo interbrote (IBI) de un trazado EEG discontinuo en el margen inferior del trazado aEEG.**

Dada la representación en función del tiempo del registro aEEG el margen inferior del trazado aEEG se determina tanto por la diferencia de amplitud entre picos como por el intervalo entre picos del trazado EEG (9a). En presencia de episodios de discontinuidad repetidos (1-5segs) la posición del margen inferior se afecta en gran medida por el IBI (T) (9b). W: ancho de banda. T: tiempo. Con autorización de (95)

### *3.3.3 Características básicas aEEG en lesión neurológica aguda*

Un cambio agudo y crítico en la perfusión o el metabolismo cerebral afecta de manera importante a la amplitud y continuidad del trazado EEG, mientras que cambios más prolongados en el tiempo y moderados en intensidad afectan principalmente a la frecuencia del registro EEG. Durante la fase de recuperación tardía, tras una agresión aguda grave, el trazado EEG también pone de manifiesto cambios moderados o un “estado anormal crónico”.

Estos cambios pueden verse reflejados en el registro aEEG, aunque el análisis pormenorizado del trazado EEG permitiría detectar alteraciones que pudieran pasar inadvertidas en el registro aEEG por el procesamiento de la señal EEG. De esta manera, el registro simultáneo aEEG y EEG supone una optimización de esta herramienta diagnóstica.

La técnica aEEG permite el registro de actividad cerebral durante largos periodos de tiempo en RNAT y RNPT. Las principales características que se pueden extraer del registro aEEG son:

- El trazado de base
- Estimación de los IBIs
- Variaciones cíclicas en el trazado de base que corresponden a CVS
- Presencia de crisis convulsivas

#### *3.3.4 Correlación entre EEG y aEEG*

El registro aEEG se ha comparado con el registro EEG en cuanto a las características del trazado de base y la identificación de crisis convulsivas (110, 122, 123). En general, existe buena correlación en las principales características entre aEEG y EEG. Las crisis convulsivas de más de 30 segundos se pueden detectar bien con aEEG, si bien aquellas focales, de baja amplitud y breves pueden pasar desapercibidas en el aEEG.

La identificación del trazado de base en ocasiones difiere entre aEEG y EEG. La principal discrepancia es la identificación en el registro aEEG de un trazado discontinuo cuando el IBI es de baja amplitud, que podría clasificarse con el EEG como trazado de brote supresión (BS). Probablemente sea debido a la alta sensibilidad del aEEG respecto a la actividad electrocortical de baja amplitud que es difícil valorar en el EEG. Podría deberse también a artefactos del ECG que es más fácil que interfiera en el trazado aEEG(124)

La información completa de asimetrías o asincronías hemisféricas, el componente de frecuencia de los brotes de ondas agudas y cambios específicos EEG de importancia clínica y pronóstica (cepillos delta, ondas agudas perirrolándicas, ondas agudas temporales, entre otras) requieren la realización de EEG estándar, siendo el aEEG una herramienta complementaria al mismo (95).

### *3.3.5 Parámetros del registro aEEG:*

Para la correcta interpretación de los distintos trazados de base debemos conocer los principales parámetros que definen este trazado:

- **Continuidad:** Un trazado continuo (C) es aquél sin periodos isoeléctricos ni variabilidad disminuida (la variabilidad es la presencia de fluctuaciones en la amplitud, que es un fenómeno normal). Un trazado discontinuo (DC) es aquél con periodos isoeléctricos y variabilidad disminuida. Un trazado “borderline” es aquél intermedio entre las dos categorías previas.
- **Voltaje:** Se trata del límite o margen superior/inferior del trazado. El límite mínimo inferior informa de la actividad cerebral mínima durante el sueño tranquilo o periodos de despertar tranquilo. El límite máximo inferior se asocia al sueño activo o despertar agitado. Además podemos señalar el punto de voltaje máximo alcanzado, dentro del margen superior.
- **Amplitud:** Se obtiene de la diferencia entre el voltaje máximo alcanzado y el límite máximo inferior de forma simultánea. Se trata de un indicador de la variabilidad.
  - Amplitud normal: Margen superior del trazado aEEG con una actividad  $>10 \mu\text{V}$  y un margen inferior  $>5 \mu\text{V}$ .
  - Amplitud moderadamente alterada: Margen superior del trazado aEEG con una actividad  $>10 \mu\text{V}$  y un margen inferior  $\leq 5 \mu\text{V}$ .

- Amplitud suprimida: Margen superior del trazado aEEG con una actividad  $<10 \mu\text{V}$  y un margen inferior  $<5 \mu\text{V}$ , frecuentemente acompañado de brotes de actividad de alto voltaje  $>100 \mu\text{V}$  (BS).

### 3.3.6 Clasificación de los trazados aEEG

#### a) Abordaje histórico de las distintas clasificaciones aEEG

Los distintos trazados aEEG se han descrito y clasificado de distintas maneras en función de haberse tomado en circunstancias normales o patológicas y en función de si evaluamos un RNPT o un RNAT(117, 118, 125, 126). En la tabla 4 se presenta un resumen de los hallazgos a distinta EG basado en estos estudios.

Edad gestacional (semanas)	Trazado de base dominante	Ciclos Sueño vigilia (CSV)	Amplitud Mínima ( $\mu\text{V}$ )	Amplitud Máxima ( $\mu\text{V}$ )	Brotos/hora
24–25	DC	(+)	2–5	25–50 (–100)	>100
26–27	DC	(+)	2–5	25–50 (–100)	>100
28–29	DC/(C)	(+)/+	2–5	25–30	>100
30–31	C/(DC)	+	2–6	20–30	>100
32–33	C/DC en QS	+	2–6	20–30	>100
34–35	C/DC en QS	+	3–7	15–25	>100
36–37	C/DC en QS	+	4–8	17–35	>100
38+	C/DC en QS	+	7–8	15–25	>100

**Tabla 4.** Resumen de hallazgos normales en la monitorización aEEG precoz en relación a la EG.

Abreviaturas: C, actividad continua; C/ (DC), actividad predominante continua, cierta actividad discontinua; C/DC en QS, actividad continua, discontinua en sueño tranquilo; DC, actividad discontinua; DC/(C) actividad predominante discontinua, cierta actividad continua; CSV +, desarrollados; CSV (+), inmaduros. Traducido con autorización (119).

Verma y colaboradores (127), estudiaron 49 RNPT y RNAT, incluyendo 6 RNPT de menos de 30 SG, en el segundo día de vida. Los investigadores utilizaron

un dispositivo que ya no está disponible (CFM Critikon), que presenta tres líneas continuas de actividad cerebral con las amplitudes máxima, media y mínima. Los trazados de base fueron descritos como “forma de ondas” “plano” o “en espigas”. Todos los RN tenían trazados de base en “forma de ondas”. La amplitud del nivel mínimo durante QS tenía una correlación positiva con la EG.

Viniker y colaboradores (113) presentaron un estudio en 107 RN de 29 a 43 SG a los que hicieron hasta 175 registros aEEG. Encontraron hallazgos similares a Verma et al., siendo el cambio más importante la elevación del margen inferior durante QS a mayor EG.

En 1990, Thornberg y Thiringer (125) presentaron un estudio de desarrollo normal de aEEG en pretérminos y RNAT con periodo perinatal sin incidencias y con neurodesarrollo normal. Sus hallazgos fueron similares a estudios previos y presentaron valores de referencia de amplitud mínima y máxima durante el despertar y el sueño. Posteriormente presentaron otro estudio en 38 RN asfixiados (128). Los 17 pacientes que tuvieron buen pronóstico presentaron registro continuo en el primer o segundo día de vida; aquellos que murieron o sobrevivieron con secuelas tuvieron trazados en BS o crisis convulsivas.

Burdjalov et al. (126) llevaron a cabo un estudio en 30 RN de 24 a 39 SG a los que realizaron monitorización aEEG seriada con un total de 146 registros aEEG. Monitorizaron el aEEG dos veces en los primeros 3 días de vida, y semanalmente o cada dos semanas a partir de entonces. Desarrollaron una escala de valoración que evalúa continuidad, variaciones cíclicas del trazado, amplitud del margen inferior (AMI) y ancho de banda. Cada componente se puntúa (ver tabla 5) y la suma de éstos da lugar a la puntuación total, con valores de 0 a 13. A menor puntuación corresponde una actividad cerebral más inmadura. La puntuación total obtuvo buena correlación con la EG, obteniéndose la mayor puntuación a las 35-36 SG. No incluyeron trazados patológicos en esta escala.

Distintos estudios han realizado clasificaciones de trazados patológicos. (Tabla 6)

## Introducción

P	C	CSV	Margen inferior	Ancho de banda y amplitud de margen inferior
0	Discontinuo	ninguno	< 3 $\mu\text{V}$	Muy deprimido: estrecho ( $\leq 15\mu\text{V}$ ) y margen bajo ( $5\mu\text{V}$ )
1		alguna onda	3-5 $\mu\text{V}$	Muy inmaduro: ancho ( $>20\mu\text{V}$ ) o medio (15-20 $\mu\text{V}$ ) y margen bajo ( $5\mu\text{V}$ )
2	Continuo	algunos ciclos	>5 $\mu\text{V}$	Inmaduro: ancho ( $>20\mu\text{V}$ ) y margen alto
3		ciclos con interrupciones		Madurando: medio (15-20 $\mu\text{V}$ ) y margen alto ( $>5\mu\text{V}$ )
4		ciclos sin interrupciones		Maduro: estrecho ( $<15\mu\text{V}$ ) y margen alto ( $>5\mu\text{V}$ )
5	ciclos maduros y regulares			

**Tabla 5. Escala de maduración aEEG.**

Escala de valoración aEEG en el pretérmino desarrollada por Burdjalov et al. (129). C= continuidad.

Edad gestacional (sem)	Trazado de base	Pronóstico
<33	↓continuidad primeros 7 días	Asociada con HIV grave; pronóstico a largo plazo no valorado.
<33	BS, BV, FT en las primeras 48 horas de vida	Muerte/secuelas graves en pacientes con HIV III o IHP
$\geq 37$	DC	Pronóstico normal si se presenta sólo en las primeras 6 a 12 horas tras asfixia perinatal.
$\geq 37$	BV	Mal pronóstico tras asfixia perinatal
$\geq 37$	BS	Mal pronóstico tras asfixia perinatal; alguno presentó buen pronóstico si el trazado pasa a ser continuo en las primeras 12 a 24 horas de vida.
$\geq 37$	FT (inactivo, plano)	Pronóstico neurológico grave (muerte o secuelas mayores) tras asfixia perinatal.

**Tabla 6. Resumen de trazados aEEG patológicos y la asociación con el pronóstico neurológico a distintas EG.** (Ver texto para mayor descripción y referencias)

Hellström-Westas y colaboradores (130), clasificaron registros aEEG de RNAT con encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) en: continuo de voltaje normal (CVN), brote supresión (BS), bajo voltaje (BV) y trazado inactivo o plano (FT).

Toet y cols(131) crearon una clasificación similar en cuatro trazados de base: CVN, discontinuo de voltaje normal (DVN), BS y FT. Ambas clasificaciones han demostrado una alta correlación con el pronóstico neurológico (130-132). Aquellos con registro DVN o CVN en las primeras 6 horas de vida tienen una alta probabilidad de supervivencia sin secuelas. Aquellos con BS, BV o FT tienen alto riesgo de muerte o discapacidad. Estos estudios, previos a la era de la hipotermia como estrategia neuroprotectora, siguen vigentes hoy, con la hipotermia como manejo estándar en RNAT con EHI en los que se han encontrado resultados similares, salvo un mayor tiempo hasta la normalización del registro, de tal manera que la normalización del registro en las primeras 48 a 72 horas con hipotermia tiene un alto valor predictivo negativo para la supervivencia sin secuelas(116).

Al Naqeeb et al. (133) crearon una clasificación basada en la amplitud, que incluye tres categorías para registros aEEG normal y patológico en RNAT. Para definir el trazado de base normal, registraron 14 RNAT sanos como controles. En RNAT sanos el margen superior del ancho de banda mayor tiene una mediana de 37.5 $\mu$ V (rango de 30 a 48  $\mu$ V), y una mediana de margen inferior de 8  $\mu$ V (rango de 6.5 a 11  $\mu$ V). Su clasificación se resume en la tabla 7.

Amplitud	Margen superior	Margen inferior
Normal	> 10 $\mu$ V	> 5 $\mu$ V
Moderada	>10 $\mu$ V	< 5 $\mu$ V
Suprimida	< 10 $\mu$ V	< 5 $\mu$ V

**Tabla 7. Clasificación aEEG en función de la amplitud.**

Al Naqeeb et al. (133)

Esta clasificación ha demostrado su utilidad en uno de los principales ensayos clínicos de hipotermia en EHI (64), en el que aquellos RNAT con trazado moderadamente anormal en las primeras 5,5 horas de vida que fueron sometidos a hipotermia, obtuvieron un mejor resultado en términos de pronóstico neurológico que aquellos con aEEG suprimido.

### b) Clasificación actual del aEEG en el RNAT

A modo de resumen, podemos decir que en el RNAT se han diferenciado dos tipos de método de clasificación de trazado de base que son los que más se utilizan en la actualidad; trazados de base por patrones y por voltaje.

#### Clasificación trazados de base por patrones:

Siguiendo la clasificación de Hellström-Westas (124) podemos clasificar el patrón de base según la percepción visual del patrón dominante que se corresponde con determinada actividad electrocortical. La definen 5 patrones:

- **Continuo de voltaje normal** (CVN o C): actividad continua con una amplitud mínima entre (5 a) 7 a 10  $\mu\text{V}$  y amplitud máxima de 10 a 25 (a 50)  $\mu\text{V}$ . (Fig. 11a)
- **Discontinuo** (DC o DVN): amplitud mínima variable, pero por debajo de 5  $\mu\text{V}$ , y amplitud máxima por encima de 10  $\mu\text{V}$ . (Fig. 11b)
- **Brote supresión** (BS): trazado discontinuo, con amplitud mínima sin variabilidad, de 0 a 1 (2)  $\mu\text{V}$  y brotes con amplitud  $>25 \mu\text{V}$ .
  - Con intervalo largo entre brotes (BS-), y densidad  $<100$  brotes/h. (Fig. 11c)
  - Con intervalo corto entre brotes (BS+) densidad de 100 brotes/h (Fig. 11d)
- **Bajo voltaje** (BV): trazado continuo de muy bajo voltaje ( $\leq 5 \mu\text{V}$ ). (Fig. 11e)
- **Plano, inactivo** (FT): trazado isoelectrico  $< 5 \mu\text{V}$ . (Fig.11f)

### Clasificación trazados de base aEEG por voltaje

Es la de Al Naqeeb et al. (133), anteriormente referida (tabla 7). Se basa en la medición del voltaje de la amplitud de margen superior y margen inferior:

- **Normal:** margen superior  $> 10\mu\text{V}$  y margen inferior  $> 5\mu\text{V}$
- **Moderada:** margen superior  $>10\mu\text{V}$  y margen inferior  $< 5\mu\text{V}$
- **Suprimida:** margen superior  $< 10\mu\text{V}$  y margen inferior  $< 5\mu\text{V}$

En la tabla 8 se puede ver la correspondencia entre ambas clasificaciones. Debe prestarse especial atención a los artefactos que supongan una elevación del trazado de base cuando se utiliza la clasificación por voltaje(67).

Por voltaje	Por patrón de base
Normal	Continuo
Moderadamente anormal	Discontinuo de voltaje normal Brote-supresión
Suprimida	Bajo voltaje Trazado inactivo o plano

**Tabla 8. Correspondencia de las clasificaciones por voltaje y por patrón de base de los registros aEEG**

En la valoración global del registro aEEG, además de los trazados de base, se deben tener en cuenta los CSV y la presencia o ausencia de crisis convulsivas, por lo que el grupo de Hellstrom-Westas propuso una clasificación global en base a terminología EEG, que puede ser usada en todos los RN ya sean RNAT o RNPT. Distingue tres grandes bloques en el estudio aEEG: los patrones de base (Fig. 10 y 11), los CSV (Fig. 12) y las crisis convulsivas, que se clasifican en aisladas, repetidas o continuas (Fig.13).

## Patrones de base

- **Continuo de voltaje normal** (CVN o C): actividad continua con una amplitud mínima entre (5 a) 7 a 10  $\mu\text{V}$  y amplitud máxima de 10 a 25 (a 50)  $\mu\text{V}$ . (Fig. 11a)
- **Discontinuo** (DC o DVN): amplitud mínima variable, pero por debajo de 5  $\mu\text{V}$ , y amplitud máxima por encima de 10  $\mu\text{V}$ . (Fig. 11b)
- **Brote supresión** (BS): trazado discontinuo, con amplitud mínima sin variabilidad de 0 a 1 (2)  $\mu\text{V}$  y brotes con amplitud  $>25 \mu\text{V}$ .
  - Con intervalo entre brotes largo (BS-) densidad  $<100$  brotes/h. (Fig. 11c)
  - Con intervalo entre brotes corto (BS+) densidad de 100 brotes/h (Fig. 11d)
- **Bajo voltaje** (BV): trazado continuo de muy bajo voltaje ( $\leq 5 \mu\text{V}$ ). (Fig. 11e)
- **Plano, inactivo** (FT): trazado isoeléctrico  $< 5 \mu\text{V}$ . (Fig. 11f)

### Ciclos sueño vigilia:

Variaciones sinusoidales suaves, sobretodo en el límite inferior. El ensanchamiento del trazado corresponde a un trazado discontinuo durante el sueño tranquilo, y el trazado más estrecho corresponde actividad más continua durante el sueño activo y la vigilia.

- **No CSV**: no existe variación cíclica del trazado a EEG.
- **CSV inmaduro/inminente/intermedio**: algunas variaciones cíclicas de la amplitud mínima, pero no plenamente desarrolladas según los datos normativos para la edad gestacional.
- **Patron normal de SWC**: Variaciones sinusoidales claramente identificables entre actividad discontinua y (más predominante) actividad continúa, con ciclos de 20 min de duración (Fig.12).

### Crisis convulsivas (Fig.13):

Elevación brusca de la amplitud mínima con elevación simultánea de la amplitud máxima, con frecuencia seguido de un periodo corto de amplitud disminuida. El trazado EEG debe mostrar actividad epiléptica simultánea con un ascenso gradual y posterior descenso en la frecuencia y amplitud de las puntas o punta.onda con duración al menos de 5 a 10 segundos.

- **Crisis aislada**
- **Crisis repetidas**: Crisis aisladas ( $\geq 3$ ) que ocurren con intervalos menores de 30 min.
- **Status epiletico**: Actividad epiletiforme  $>30$  minutos.

Figura 10. Patrones de base aEEG según la clasificación Hellström-Westas (124)

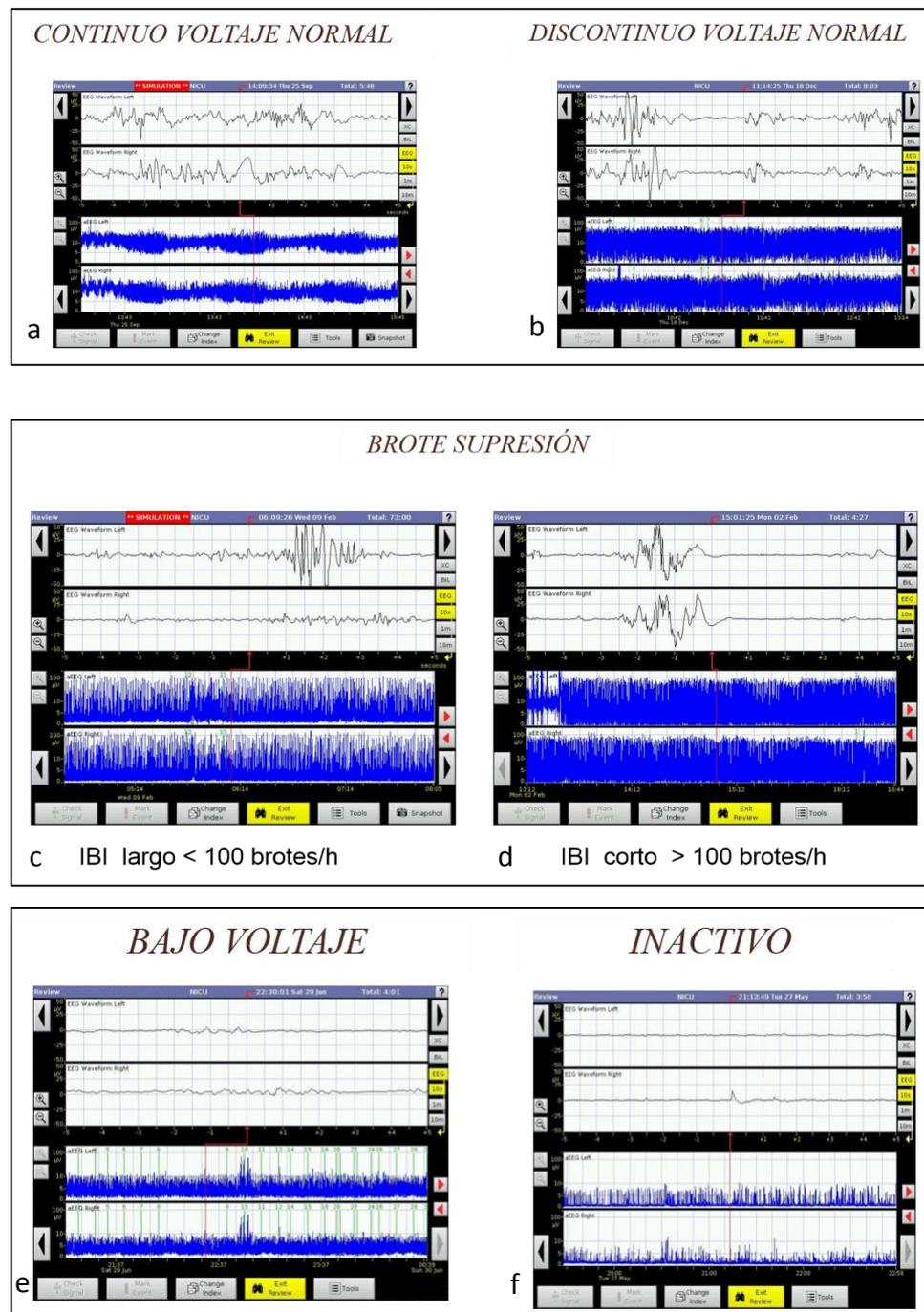


Figura 11. Ejemplos de patrones de base aEEG según la clasificación Hellström-Westas (124)

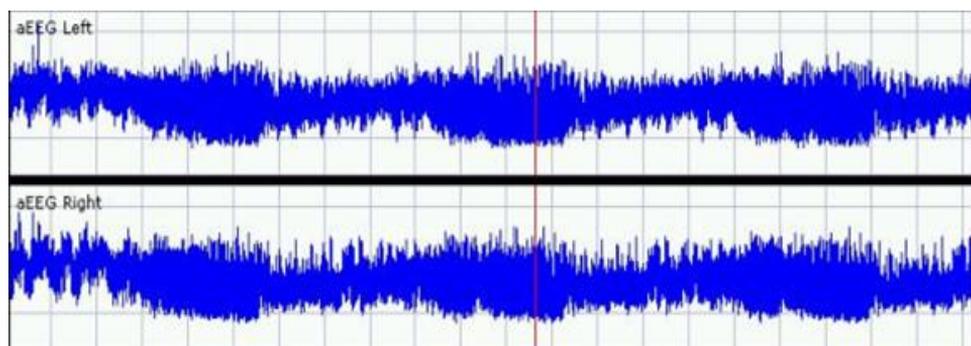


Figura 12. Ciclos sueño vigilia

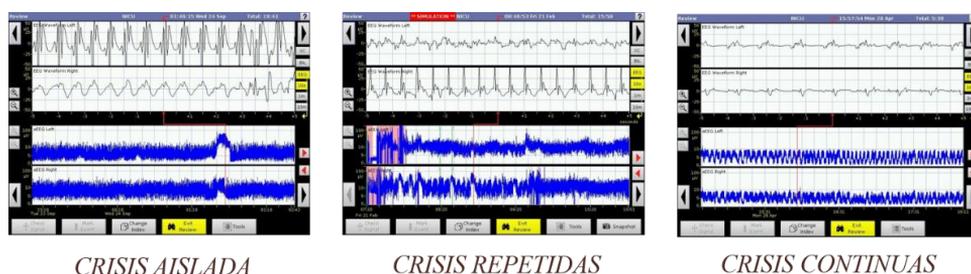
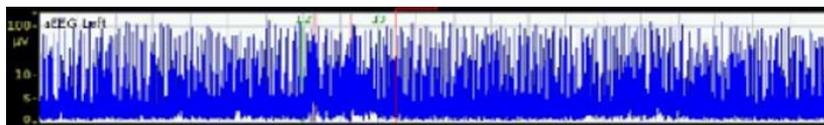


Figura 13. Clasificación de crisis convulsivas

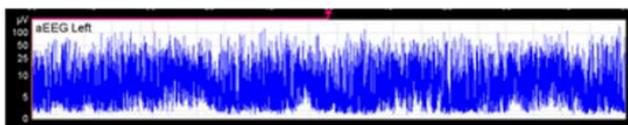
### 3.3.7 El registro aEEG en el pretérmino

El trazado aEEG normal cambia con la EG (117, 118, 129). De manera paralela al EEG el registro aEEG en el recién nacido pretérmino se caracteriza por ser **discontinuo** y se va haciendo más continuo a mayor EG(124). El trazado discontinuo normal en el RNPT se denomina “*trazé discontinu*” y debería distinguirse del trazado patológico BS(134). La diferencia principal entre estos dos, es el trazado inactivo en el periodo de supresión en BS comparado con el intervalo de bajo voltaje del *trazé discontinu* en el que se aprecia actividad de baja amplitud. Esta diferencia se puede apreciar en el trazado aEEG ya que el patrón de BS presenta un margen inferior rectilíneo de 0 a 2  $\mu\text{V}$  mientras que el *trazé discontinu* permite

ver cierta variación en la amplitud de margen inferior (AMI) con un voltaje de 0 a 7  $\mu\text{V}$  (Fig. 14.)



### Brote supresión



### *Trazé discontinu*

**Figura 14. Trazado aEEG de BS frente a *trazé discontinu* de un RNPT de 27 SG.**

La amplitud del margen inferior no tiene variabilidad y el voltaje se mantiene próximo a 0  $\mu\text{V}$ ; en el trazé discontinu se aprecia mayor variabilidad de margen inferior, cuyo voltaje oscila entre 0 y 7  $\mu\text{V}$ .

Variaciones cíclicas del trazado de base sugestivas de CSV inmaduros pueden apreciarse en RNPTs sanos desde las 23 SG (107, 117, 129, 135). Los CSV se desarrollan a medida que aumenta la EG de tal manera que a las 31-32 SG es posible identificar claramente en el trazado aEEG periodos de sueño tranquilo en los que aumenta el ancho de banda aEEG. En el RNAT el trazado discontinuo apreciable en el aEEG durante el sueño tranquilo representa el patrón *tracé alternant* en el EEG.

Además de la escala de Burdjalov previamente descrita (tabla 5), existen otras clasificaciones aEEG en la literatura: Olischar et al. (117), con registros aEEG en RNPT de 23 a 29 SG sin lesión neurológica evidenciada por ecografía transfontanealar, clasificaron los registros en: discontinuo de bajo voltaje (DBV) (amplitud mínima < 3  $\mu\text{V}$  y máxima de 15 a 30  $\mu\text{V}$ ), discontinuo de alto voltaje (DAV) (amplitud mínima

3 a 5  $\mu\text{V}$  y máxima de 20 a 40  $\mu\text{V}$ ) y continuo (C) (amplitud mínima  $>5\mu\text{V}$  y máxima de 20 a 40  $\mu\text{V}$ ) (tabla 9). Definieron brotes como una actividad  $>$  de 100  $\mu\text{V}$ . La mediana de brotes por hora presenta una correlación inversa con la EG, con descenso en la frecuencia desde 20.4 por hora a las 24-25 SG a 14.9 por hora a las 26-27 SG y 4.4 por hora a los 28-29 SG.

Parámetros aEEG	Discontinuo bajo voltaje	Discontinuo alto voltaje	Continuo
Ancho de banda	Irregular	Irregular	Regular
Variaciones de amplitud y voltaje	Marcadas	Marcadas	Menores
Amplitud mínima	$< 3\mu\text{V}$	3 a 5 $\mu\text{V}$	$> 5 \mu\text{V}$
Amplitud máxima	15 a 30 $\mu\text{V}$	20 a 40 $\mu\text{V}$	20 a 40 $\mu\text{V}$

Tabla 9. Patrones de base aEEG normales en el pretérmino según Olischar. (117).

Sisman y colaboradores (118), registraron el aEEG dos veces por semana desde las 24 a 48 horas de vida hasta las 35 semanas de edad gestacional corregida (EGC) a 31 RNPT de 25 a 32 SG. Valoraron continuidad, amplitud y CSV, e identificaron CSV claramente desde las 29 SG. Las medidas de amplitud fueron muy similares a las previamente publicadas.

### 3.3.8 Artefactos y limitaciones del aEEG

Desde el inicio de la aplicación clínica del aEEG se han reconocido y descrito artefactos que influyen en la interpretación de los patrones de base (67, 110, 122, 136, 137). Se deben tener en cuenta los aspectos técnicos del equipo, la puesta a punto y calibración del mismo, así como las condiciones clínicas y los cuidados

que precisa el paciente, para evitar la mala interpretación del trazado aEEG. Respecto a las limitaciones y los artefactos del registro aEEG cobran especial importancia tres aspectos:

**a) Limitaciones y artefactos por la localización de los electrodos:**

Es importante reconocer las limitaciones de la técnica aEEG en cuanto al abordaje regional, pues éste registra sólo uno o dos canales parietales, mientras que el EEG, a través de 20 canales, realiza una valoración global. Aquellos dispositivos de un canal (P3-P4) aportan información general sobre la función cerebral, mientras que aquellos de dos canales (C3-P3; C4-P4) permiten identificar asimetrías en la actividad cortical y eventualmente la localización de la lesión en caso de afectación unilateral. Sin embargo, a pesar de que la localización de estos dos canales permite valorar el área cortical en la que tiene lugar el 60% de la actividad epiléptica del neonato, no permite detectar todas las convulsiones, ni analizar su evolución temporal. Además, dado el procesamiento de compresión temporal y de amplitud de la señal EEG para obtener el registro aEEG, no es posible la detección de episodios convulsivos de corta duración o baja amplitud, a menos que se revise de manera simultánea la señal EEG.

La localización de los electrodos, además de determinar la sensibilidad de la técnica para detectar crisis, también parece influir en la amplitud de margen superior y amplitud de margen inferior (AMI)(138, 139). Cuando se realiza aEEG a través de un solo canal, el localizado más anteriormente (C3-C4) tiene amplitudes mayores que el localizado ligeramente posterior (parietal (P3-P4)). De la misma manera, el aumento de la distancia entre electrodos supone un aumento de las medidas cuantitativas (140).

### b) Artefactos de señal aEEG:

Los artefactos son muy frecuentes durante la monitorización de larga duración y pueden derivar de interferencias mecánicas o eléctricas. Hagmann y colaboradores admiten artefactos hasta en 12% de las 200 horas de registro en una cohorte de RNAT con EHI (136), y Suk et al. también describen que son frecuentes en la monitorización aEEG del RNPT(137). Los principales artefactos en el registro aEEG se pueden ver resumidos en la tabla 10.

Origen del artefacto	Efecto sobre el trazado aEEG
Ventilación de alta frecuencia	Elevación del margen inferior
Electrocardiograma	
Electromiograma	Elevación de margen superior e inferior
Movimientos de los electrodos	
Localización de los electrodos	El voltaje depende de la distancia entre electrodos. Si dos electrodos contactan (puente eléctrico) se ocasiona un trazado isoeléctrico artificial.

Tabla 10. Artefactos frecuentes en registros aEEG

Dado que el EEG se considera la técnica “gold standard”, cuando se sospecha una artefacto en el registro aEEG, hay que revisar el EEG. Ambos registros, aEEG y EEG, deben revisarse de manera retrospectiva además de la valoración momentánea para realizar una correcta interpretación del trazado de base.

El uso de electrodos de aguja intradérmica permite minimizar la impedancia (0.1 a 5 kOhm) en registros de larga duración lo que a su vez supone una gran reducción de los artefactos (67).

### 3.3.9 Influencia de medicación y procedimientos en el registro

#### aEEG:

##### **a) Medicación sedante, analgésica y antiepiléptica:**

La medicación sedante, analgésica y antiepiléptica puede originar una supresión transitoria de la actividad cerebral (107, 141-145), especialmente en RN críticos con compromiso de función cerebral y en RNPT muy inmaduros en los primeros días de vida.

La morfina induce una supresión del trazado de base aEEG tanto en bolo (100 µg/kg) como en infusión continua (10-20 µg/kg/h) en el RNPT MBP (142, 143). No es así por encima de las 32 SG donde, incluso dosis altas de morfina en perfusión (hasta 40 µg/kg/h), no provoca cambios importantes en el registro aEEG, según el estudio de Bernet y colaboradores en RN con patología cardiaca en el periodo postquirúrgico inmediato(145). Opioides más potentes que la morfina (como el fentanilo en bolos de hasta 10 µg/kg, inducen una supresión grave, o incluso un trazado inactivo aEEG/EEG transitorio tanto en RNAT como en RNPT (145, 146). En cuanto al fenobarbital varios grupos de investigación han demostrado que una dosis de carga de hasta 20 mg/kg puede originar depresión moderada del trazado de base en el RNPT (124, 142, 143). De manera similar aquellos RN a los que se administra benzodiacepinas en bolo intravenoso de hasta 0.1 mg/kg (midazolam, diazepam o lorazepam), muestran una depresión transitoria de la actividad aEEG, menos marcada en el RNAT que en el RNPT(124, 145, 147). En el caso de RNAT con EHI, tanto el fenobarbital como el midazolam pueden inducir una supresión profunda de la actividad aEEG, que puede persistir durante un periodo prolongado de tiempo (148).

La lidocaína en perfusión intravenosa para el tratamiento de las crisis recurrentes con frecuencia ocasiona un trazado de BS(144, 147).

### **b) Cafeína y aminofilina**

Medicaciones como la cafeína y la aminofilina usadas para el tratamiento y la prevención de apneas del RN, han sido estudiadas en relación a la actividad EEG/aEEG. En algunos estudios ambas se han asociado con una mayor continuidad del trazado aEEG (149, 150). Sin embargo recientemente Natalucci y colaboradores, no han encontrado que una dosis de carga de 20 mg/kg afecte al trazado de base aEEG en una muestra de 95 RNPT sanos (151).

### **c) Indometacina**

Existen pocos estudios que hayan investigado la posible relación de la indometacina con el registro aEEG. Una infusión corta de indometacina de 0.5 a 1 mg/kg no parece tener repercusión sobre el trazado de base aEEG ni sobre la función cerebral mediante valoración cuantitativa del EEG (151, 152)

### **d) Surfactante**

En el RNPT se ha descrito, asociada a la administración de surfactante, una supresión transitoria y breve del trazado de base aEEG junto con un aumento en la velocidad de flujo sanguíneo cerebral (medida en arteria cerebral media derecha) (153) y una elevación del volumen sanguíneo cerebral medido mediante espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS) (154, 155). El mecanismo que subyace a la depresión de la actividad cortical tras la administración de surfactante es objeto de controversia, pues algunos de los estudios que lo evalúan incluyeron pacientes con HMG-HIV o con medicación sedante. Ambas circunstancias podrían ser factores de confusión. El grupo de Natucci y cols no encontró cambios relevantes en el aEEG en RNPTs a los que administraron surfactante(151), si bien la muestra no es comparable a la de los estudios anteriores.

### *3.3.10 Efecto de los factores perinatales en el registro aEEG*

#### **a) Corioamnionitis**

El trazado de base del aEEG se ve afectado de manera negativa en presencia de corioamnionitis en el RNPT MBP de manera precoz en los primeros días de vida. Existe una menor amplitud aEEG en presencia de corioamnionitis (151) y una mayor depresión aEEG/EEG cuantificada por IBI que se relaciona a su vez con mayores niveles de TNF- $\alpha$  en sangre de cordón(60, 156).

#### **b) Inestabilidad clínica**

Aquellos pretérminos con puntuaciones más altas en las escalas de gravedad tienen un trazado aEEG más deprimido (157), al igual que aquellos con menor presión arterial o con hipoglucemia grave (158). Se ha descrito también un caso de depresión del trazado de base en el contexto de un neumotórax neonatal (62).

#### **c) Hiperbilirrubinemia**

La hiperbilirrubinemia no conjugada supone un incremento del riesgo de alteraciones en el desarrollo en RNPT. Aunque se conoce que la amplitud del EEG se relaciona de manera negativa con los niveles de bilirrubina, los cambios atribuibles a ésta son modestos, transitorios y tardíos, ya que aparecen de 1 a 2 semanas después de la medición de bilirrubina (159).

### *3.3.11 Pronóstico neurológico del RNPT y aEEG*

La predicción global del pronóstico neurológico del RNPT es compleja ya que, además de estar determinado por la presencia de lesión neurológica, intervienen factores dependientes de la morbilidad asociada a dicha prematuridad como la displasia broncopulmonar, la retinopatía del prematuro, la sepsis, el sexo y factores sociodemográficos(13-15).

### a) aEEG y neurodesarrollo:

Existen diversos estudios que han planteado la monitorización precoz aEEG como herramienta predictiva de pronóstico neurológico a largo plazo. Determinados parámetros del registro aEEG, como la ausencia de CSV, IBIs prolongados y menor continuidad, han demostrado ser útiles en cuanto a la identificación de RNPT en riesgo de mal pronóstico neurológico(60). Así el estudio llevado a cabo por Wikström y cols demostró, en una cohorte de prematuros con EG de 25 SG, que el patrón de base, los CSV y los IBIs tienen una buena capacidad predictiva en cuanto al desarrollo neurológico a dos años(160).

Olischar et al. estudiaron la relación entre el sexo y los hallazgos en el registro aEEG de RNPT menores de 30 SG y el posterior desarrollo neurológico a los tres años de vida. Encontraron, en aquellos pacientes con retraso del neurodesarrollo, que los varones habían tenido mayor frecuencia de patrón de BS y menos CSV en el registro aEEG respecto a las mujeres. Aquellos RNPT con neurodesarrollo normal no tuvieron, según estos autores, alteraciones en los patrones aEEG (161).

### RNPT pequeños para la EG (PEG)

Los RNPT con peso menor al percentil 10 para su EG tienen mayor riesgo de retraso en el neurodesarrollo(162). Este grupo de paciente despierta especial interés en cuanto a la investigación de posibles factores predictivos precoces que permitan conocer los determinantes de la mayor morbilidad y la posible afectación neurológica a largo plazo. En este sentido se han realizado varios estudios de aEEG en RNPT PEG cuyas conclusiones son, en algún caso, contradictorias. En un estudio de 14 RNPT PEG el análisis de los registros aEEG y la electroencefalografía (análisis espectral) encontraron una maduración ce-

rebral más lenta en este grupo de pacientes (162). Estos resultados son similares al estudio mediante EEG realizado por Ozdemir et al. en el que encontraron signos EEG compatibles con retraso en la maduración de la actividad cerebral, con menor amplitud y frecuencia en los registros EEG, en aquellos RNPT PEG frente a aquellos con peso AEG. En un estudio reciente, Schwindt (163) et al. buscaron, en aquellos RNPT PEG, relación entre el patrón de base, los CSV y la presencia de crisis convulsivas y el posterior neurodesarrollo. Estudiaron estos tres parámetros aEEG de forma agrupada, en forma de escala. Pudieron demostrar cómo aquellos PEG obtenían peores resultados en dicha escala aEEG (peor patrón de base, ausencia de CSV y mayor frecuencia de convulsiones). No obstante, ni una peor puntuación en la escala ni el hecho de ser PEG se mantuvieron como factores de riesgo independientes en cuanto al neurodesarrollo a 2 años en el análisis multivariante. Tomada la población completa de RNPT con peso adecuado (n=89) más aquellos PEG (n=47) sí encuentran relación entre una peor puntuación en la escala aEEG definida por ellos y la posterior presencia de mal pronóstico neurológico a dos años. El análisis multivariante de toda la muestra de este estudio, la HMG-HIV fue el único factor de riesgo independiente respecto al neurodesarrollo a dos años.

### **b) aEEG y pronóstico a corto plazo: el aEEG como herramienta predictiva de HMG-HIV**

El desarrollo de hemorragia intraventricular y la lesión de sustancia blanca en el RNPT se asocian a cambios agudos EEG, que incluyen depresión de la actividad electrocortical y la presencia de crisis epilépticas (principalmente subclínicas)(164).

El trazado aEEG precoz de aquellos pretérminos que desarrollarán HMG-HIV se caracteriza por mayor discontinuidad, crisis convulsivas y ausencia de ciclos

sueño vigilia(153, 164-167). Estos hallazgos se correlacionan bien con los encontrados en los registros EEG, con depresión electrocortical proporcional a la extensión de la lesión(168, 169).

Esto se ha evaluado de manera prospectiva en distintos estudios con registros aEEG en la primera semana de vida en RNPT MBP. Los trazados de brote supresión y de bajo voltaje se han relacionado con la presencia de HIV grave (HIV grado III y/o IHP), llegando a estar presentes hasta en el 57% de los pacientes con HIV grave según Olischar et al. (166), quienes no encontraron ningún patrón aEEG de estas características en RNPT sin HIV grave. En este estudio el trazado de bajo voltaje demostró tener un VPP de 100% respecto a HIV grave.

Dada la discontinuidad característica del trazado de base del aEEG del RNPT, los cambios, desde el punto de vista cuantitativo, en el trazado de base se han medido en base a elevaciones respecto a 3  $\mu$ V y en función del número de brotes por hora. Se encuentra una clara correlación entre la continuidad y la lesión neurológica con menor número de brotes por hora en aquellos RNPT con mayor grado de HMG-HIV (107, 121, 153, 166, 170-172).

Si bien el interés por el estudio aEEG en el pretérmino ha ido aumentando en los últimos años, los estudios publicados hasta la fecha actual tienen poco tamaño muestral y con distinta metodología de registro aEEG en cuanto al momento de monitorización y los distintas escalas de valoración utilizadas. En la tabla 11 se presenta un resumen de los principales estudios de monitorización precoz aEEG en relación al pronóstico neurológico.



Autor (año publicación). Tipo de estudio [reclutamiento]	Criterios inclusión	n	Tipo y cronología del registro aEEG	Clasificación aEEG
<b>Greisen G, (1987)</b> <b>Retrospectivo [1984-1986]</b>	<32 SG con VMC	32	Biparietal Iniciado en las primeras 24 horas de vida > 50 horas. Evalúan periodos de 10 h	% de continuidad vs BS Crisis Número de brotes > 10 $\mu$ V en caso de HIV
<b>Hellström-Westas (2001)</b> <b>Retrospectivo [1986-1993]</b>	HIV III-IV EG< 33 SG aEEG 1ª semana de vida	64	1 canal. 1º registro > 48 h. Evalúan periodos de 24 h. Duración media registro: 62,6 h	Trazado de base: C/DC-BS*/Inactivo CSV: ausente/presente Crisis: ausente/presente Nº brotes/hora: máximo, mínimo
<b>Olischar (2007)</b> <b>Caso-control prospectivo [2000-2003]</b>	< 30 SG Cualquier grado de HIV/IHP.  Casos: 56 Controles: 75	56 75	1 canal Md 1º registro: 6 ddv Intervalo semanal Duración mín.: 4h. Evalúan periodos de 10 min	C/DAV/DBV/plano Aparición de CSV Crisis % duración patrón/registro
<b>Wikström (2008)</b> <b>Prospectivo [2001-2003]</b>	<29 SG con VMC y surfactante	16	1 canal: P3-P4. aEEG en primeras 72 horas. 1º registro (Md): 36 h. Duración media 18h	Media duración IBI. Amplitud máxima Amplitud mínima

Tabla 11. Estudios de monitorización precoz aEEG en RNPT en relación a pronóstico neurológico a corto plazo (1/6)

Autor (año publicación). Tipo de estudio [reclutamiento]	Sedación	Principales hallazgos
<b>Greisen G, (1987)</b> <b>Retrospectivo</b> <b>[1984-1986]</b>	32/32 fenobarbital 21/32: pancuronio	Describen tendencia a trazados “más activos” en el tiempo. En aquellos con HMG-HIV aEEG menos activo a mayor grado de HMG-HIV
<b>Hellström-Westas (2001)</b> <b>Retrospectivo</b> <b>[1986-1993]</b>	61/64: fenobarbital	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 56/64: trazado DC-BS*.</li> <li>- Buen pronóstico a 3 años** si:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o trazado C a las 72 h.</li> <li>o presencia CSV al final de la 1ª semana de vida.</li> </ul> </li> <li>- &lt;130 brotes/hora: relacionado con muerte/mal pronóstico a 3 años con S: 65-82%; E: 75-97%; VPP 88-95%; VPN: 43-64 % en función de las horas de vida.</li> </ul>
<b>Olischar (2007)</b> <b>Caso-control</b> <b>prospectivo</b> <b>[2000-2003]</b>	29/56 midazolam. - 22/29 de 23-26 SG. - 16/29: HIV III-IV 12/56 recibieron: fenobarbital, fenitoina, clonazepam o midazolam	A mayor grado de HIV: <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; número y duración de DBV</li> <li>- &lt; número y duración de DAV</li> </ul> < CSV en HIV grave y en HIV I-II respecto a los controles. Ningún paciente con HIV grave tuvo trazado C.
<b>Wikström (2008)</b> <b>Prospectivo</b> <b>[2001-2003]</b>	16/16 (100%) Perfusión de morfina	Mayor duración de IBI, menor amplitud máxima y mínima en aquellos con lesión neurológica (9/16). Aquellos pacientes sin discapacidad a 2 años tienen IBIs de menor duración.

Tabla 11. Estudios de monitorización precoz aEEG en RNPT en relación a pronóstico neurológico a corto plazo (2/6)

Autor (año publicación). Tipo de estudio [reclutamiento]	Criterios inclusión	n	Tipo y cronología del registro aEEG	Clasificación aEEG
<b>Kidokoro (2010)</b> <b>Prospectivo</b> <b>[2006-2007]</b>	27-32 SG con VMC	12	1 canal aEEG: C3-C4 + 8 canales EEG Clasificación aEEG: La definida por Hellström-Westas (ver más arriba). <b>Ciclicidad</b> en lugar de CSV. Definida como $\geq 3$ ciclos e 5h con variación de AMI $> 2\mu\text{V}$ . Clasificación EEG: alteraciones agudas (menor continuidad y/o amplitud) o crónicas (desorganización)	
<b>Bowen 2010</b> <b>Prospectivo</b> <b>[2004-2008]</b>	< 29 SG	65	Visual: 2 canales Evaluación de periodos de 2h a las 12-14; 24-26; 46-48 horas de vida si aEEG $\geq 60$ minutos.  Cuantitativa 1 canal P3-P4. Comparación 2 canales con 1 canal.	Visual: trazado de base (C/DC/Supr). Variabilidad (CSV: desarrollados/Inmaduros/Ausentes) Cuantitativa: continuidad y amplitud c/ 2 segs
<b>Chalak (2011)</b> <b>Prospectivo</b> <b>[2007]</b>	401-1000 gr 23-28 SG VMC + Surf	30	1 canal: C3-P3. Registran 15 min pre y 45 post surfactante (1ª, 2ª y si existe 3ª dosis) y en el 2º día de vida cuando realizan aspirado traqueal	C/DC/BS/Inactivo

Tabla 11. Estudios de monitorización precoz aEEG en RNPT en relación a pronóstico neurológico a corto plazo (3/6)

Autor (año publicación). Tipo de estudio [reclutamiento]	Sedación	Principales hallazgos
<b>Kidokoro (2010) Prospectivo [2006-2007]</b>	No. Sedación es un criterio de exclusión	<p>Todos trazado aEEG DC voltaje normal 8/12 presentan ciclicidad: buen pronóstico. 4/12 no ciclicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1: neuroimagen y evaluación a 12 meses normal</li> <li>- 1 HIV II y retraso desarrollo psicomotor</li> <li>- 2 LMPV quística que desarrollan PCI</li> </ul>
<b>Bowen 2010 Prospectivo [2004-2008]</b>	Sedación o FAE: 3/65	<p>Sin HIV grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Predominio patrón DC con CSV inmaduros</li> <li>- C en 21% en las primeras 24 h</li> <li>- &gt; continuidad en la evolución temporal desde las 24 a 48 horas</li> </ul> <p>Con HIV grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4/12 (33%) aEEG suprimido</li> <li>- 9/12 (75 %) ausencia CSV.</li> <li>- Ningún trazado C</li> <li>- No &gt; continuidad de las 24 a las 48 h.</li> </ul> <p>HIV I-II supresión de la continuidad con recuperación posterior</p>
<b>Chalak (2011) Prospectivo [2007]</b>	Todos sedación fentanilo	<p>Principal trazado de base: DC (76%). 3 (10%): C; 4 (16%): BS. Todos ellos presentan HIV grave frente a ningún BS en aquellos sin HIV grave. Administración de surfactante o aspiración traqueal no suponen cambios aEEG o una elevación en el número de brotes &lt; 10 minutos.</p>

**Tabla 11. Estudios de monitorización precoz aEEG en RNPT en relación a pronóstico neurológico a corto plazo (4/6)**

Autor (año publicación). Tipo de estudio [reclutamiento]	Criterios inclusión	n	Tipo y cronología del registro aEEG	Clasificación aEEG
<b>Soubasi (2012)</b>	≤ 32 SG	115	1 canal C3-C4. Registros ≥3 horas en las primeras 72 horas de vida	DBV/DAV/C/BS CSV , AMI
<b>Natalucci (2013)</b>	< 32 SG	104	2 canales biparietales en las primeras 84 horas de vida	Análisis cualitativo (C/DAV/DBV/BV), CSV y escala de maduración y cuantitativo
<b>Sohn JA (2013) Prospectivo [2009-2011]</b>	< 32 SG	105	1 canal C3-C4. Registros ≥ 6 horas de duración, en RNPT con ≥ 48 h de vida, 2/semana desde 24 a 36 semanas EGC.	Score de Burdjalov: C, CSV, AMI, ancho de banda y puntuación total.

**Tabla 11. Estudios de monitorización precoz aEEG en RNPT en relación a pronóstico neurológico a corto plazo (5/6)**

Autor (año publicación). Tipo de estudio [reclutamiento]	Sedación	Principales hallazgos
<b>Soubasi (2012)</b>	No especificado	En aquellos con HIV grave: < continuidad, <CSV, <AMI. Sólo la continuidad tiene relación con el pronóstico neurológico a corto plazo tras ajustar por EG. Trazados clasificados como patológicos (BS, BV, plano) o aquellos DBV en las primeras 72 horas de vida son predictivos de mal pronóstico
<b>Natalucci (2013)</b>	No	En aquellos con HIV grave: Puntuación similar en la escala de maduración Tendencia a menor amplitud Desarrollo más lento de CSV Encuentran una recuperación posterior de los trazados
<b>Sohn JA (2013) Prospectivo [2009-2011]</b>	No. Sedación es criterio de exclusión	En HIV grave: - Menor puntuación en score Burdjalov. - > DC, ausencia CSV, > % crisis, < CSV hasta las 36 sem - Habilidad para recuperar continuidad y amplitud con la evolución temporal pero NO recuperan ciclicidad (CSV)

**Tabla 11. Estudios de monitorización precoz aEEG en RNPT en relación a pronóstico neurológico a corto plazo (6/6)**

Dada la cronología de la HMG-HIV nos planteamos realizar la monitorización continua aEEG durante las primeras 72 horas en RNPT MBP para analizar los distintos parámetros aEEG con posible valor predictivo respecto al desarrollo de HMG-HIV y muerte. Esto nos permitiría contar con una herramienta con la que poder seleccionar una población de RNPT MBP en alto riesgo de desarrollar HMG-HIV que, a su vez, supondría una impulso para realizar estudios encaminados a evaluar e implementar medidas neuroprotectoras y/o preventivas del desarrollo de esta complicación hemorrágica en estos pacientes (factor VII activado recombinante(173), fenobarbital(174), indometacina(175), expresión del cordón tras el nacimiento(176) o tratamiento de la acidosis o el uso de vasopresores el primer día de vida (177).



## II. METODOLOGÍA



## II.A Hipótesis de trabajo

La monitorización de la actividad cerebral (mediante el registro EEG integrado por amplitud) en las primeras 72 horas de vida en RNPT MBP es una herramienta predictiva del pronóstico neurológico y vital a corto plazo.

## II.B Objetivos

### II.B.1 Objetivos primarios

1. Estudiar los cambios en el registro aEEG que puedan ser predictivos de HIV grave y/o muerte.
2. Establecer un modelo predictivo de HIV grave y/o exitus con las variables perinatales y los parámetros aEEG

### II.B.2 Objetivos secundarios

1. Estudiar la relación entre las variables perinatales y los parámetros aEEG en las primeras 72 horas de vida.
2. Identificar los cambios normales en la función cerebral, medida a través de registro aEEG en las primeros 72 horas de vida en RNPT MBP.
3. Evaluar las distintas características aEEG determinadas por la EG.
4. Estudiar los cambios sugestivos de maduración de la actividad cerebral en las primeras 72 horas, en pacientes que no desarrollan HIV grave y/o muerte.

## II.C Pacientes y métodos

### II.C.1 Diseño del estudio

Estudio de cohorte prospectivo

### II.C.2 Descripción de la población:

#### *1. Periodo de estudio y ámbito:*

Muestreo consecutivo prospectivo desde junio de 2009 hasta septiembre 2012 en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz).

#### *2. Descripción de la muestra*

##### **2.1 Criterios de inclusión:**

- Recién nacidos pretérmino, menores de 1500 g y/o de menos de 32 SG.

##### **2.2 Criterios de exclusión:**

- Presencia de malformaciones congénitas mayores.
- Infecciones congénitas de SNC.
- Falta de Consentimiento Informado de los padres o tutores.
- Fallecimiento en las primeras 24 horas de vida.

## II.D Metodología

### II.D.1 Variables independientes:

#### 1. Variables perinatales (tabla 12)

Variable	Definición	Unidades de medida. Categorías
Género	Sexo del paciente	Varón/mujer
Peso RN	Peso al nacimiento	Gramos
Pequeño para la EG (PEG)	RNPT con percentil de peso al nacer < p10 según las tablas de Lubchenco.	Sí/no
EG al nacer	Edad gestacional al nacer	Semanas postmenstruales *(ver texto)
Tipo de parto	Tipo de parto	Vaginal eutócico Vaginal instrumental Cesárea
Apgar 1 min Apgar 5 min Apgar 10 min	Valor del test de Apgar al minuto, 5 y 10 minutos.	1-10
Presión arterial sistólica (PAS)	Valor de la presión arterial sistólica al ingreso en la UCIN	mmHg
Presión arterial diastólica (PAD)	Valor de la presión arterial diastólica al ingreso en la UCIN	mmHg
Escala de gravedad y riesgo de mortalidad neonatal (SNAPPE-II) (Anexo 6)	Escala que tiene en cuenta las siguientes variables: presión arterial, temperatura, pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , pH, convulsiones, diuresis, peso RN, PEG, apagar 5 minutos	Escala de puntuación con valor mínimo de 0 y máximo de 162 (Ver anexo 3)
Escala de riesgo clínico (CRIB) (Anexo 5)	Escala que tiene en cuenta las siguientes variables: peso RN, EG, presencia de malformaciones congénitas, exceso de bases máximo y FiO <sub>2</sub> en las primeras 12 horas de vida	Escala de puntuación con valor mínimo de 0 y máximo de 23 (anexo 4)

Variable	Definición	Unidades de medida. Categorías
Soporte respiratorio	Necesidad de ventilación mecánica en las primeras 96 horas de vida	Sí/no
Inotrópicos	Necesidad de soporte inotrópico en las primeras 96 horas de vida	Sí/no
Sedantes	Administración de medicación sedante en las primeras 96 horas de vida	Sí/no
Fármacos antiepilépticos	Administración de fármacos antiepilépticos en las primeras 96 horas de vida	Sí/no

**Tabla 12. Variables perinatales**

\*La EG calculada en semanas y días usando la siguiente secuencia: cálculo obstétrico basado en el primer día del último periodo menstrual, parámetros obstétricos y datos ecográficos prenatales. En caso de no tener estos datos, se calcula tras el nacimiento en base a criterios físicos, exploración neurológica y la combinación de la exploración física y de la escala de EG (Ballard o Dubowitz).

## 2. Parámetros aEEG:

Registramos los siguientes parámetros aEEG como variables independientes en cuanto al estudio de su relación con el pronóstico neurológico a corto plazo (tablas 13 y 14).

Parámetro aEEG	Categorías
Continuidad del registro	Bajo voltaje (BV) ( $\leq 5 \mu\text{V}$ ). Discontinuo de bajo voltaje (DBV) (amplitud mínima $< 3\mu\text{V}$ y máxima de 15 a $30 \mu\text{V}$ ) Discontinuo de alto voltaje (DAV) (mín.: 3-5, máx. 20-40 $\mu\text{V}$ ). Continuo (C) (mín. $> 5$ , máx. 20-40 $\mu\text{V}$ )
Amplitud de margen inferior (AMI)	Depresión grave ( $< 3 \mu\text{V}$ ). Depresión moderada (3-5 $\mu\text{V}$ ) Elevada ( $>5\mu\text{V}$ )
Ancho de banda (AB)	Muy deprimido: $<15 \mu\text{V}$ , con AMI $< 5 \mu\text{V}$ ; Muy inmaduro: $>15 \mu\text{V}$ , con AMI $< 5 \mu\text{V}$ Inmaduro: $> 20 \mu\text{V}$ , con AMI $> 5 \mu\text{V}$ Madurando: 15- 20 $\mu\text{V}$ , con AMI $> 5 \mu\text{V}$ Maduro: $< 15\mu\text{V}$ , con AMI $> 5 \mu\text{V}$
Ciclos sueño-vigilia (CSV)	Ausentes: variación en la línea de base $< 2\mu\text{V}$ . Inmaduros: alguna variación cíclica ( $> 2 \mu\text{V}$ ) con ciclos $< 20 \text{ min}$ Desarrollados: variación sinusoidal claramente identificable $\geq 20 \text{ min}$

Tabla 13. Definición de los parámetros aEEG

P	C	CSV	Margen inferior	Ancho de banda y amplitud de margen inferior
0	discontinuo	ninguno	< 3 $\mu\text{V}$	Muy deprimido: estrecho ( $\leq 15\mu\text{V}$ ) y margen bajo ( $5\mu\text{V}$ )
1		alguna onda	3-5 $\mu\text{V}$	Muy inmaduro: ancho ( $>20\mu\text{V}$ ) o medio (15-20 $\mu\text{V}$ ) y margen bajo ( $5\mu\text{V}$ )
2	continuo	algunos ciclos	>5 $\mu\text{V}$	Inmaduro: ancho ( $>20\mu\text{V}$ ) y margen alto
3		ciclos con interrupciones		Madurando: medio (15-20 $\mu\text{V}$ ) y margen alto ( $>5\mu\text{V}$ )
4		ciclos sin interrupciones		Maduro: estrecho ( $<15\mu\text{V}$ ) y margen alto ( $>5\mu\text{V}$ )
5		ciclos maduros y regulares		

**Tabla 14. Escala de maduración aEEG**

Escala de valoración aEEG en el pretérmino desarrollada por Burdjalov et al. (129). C= continuidad.

P= puntuación; C: Continuidad; CSV= Ciclo Vigilia-Sueño.

## II.D.2 Variables dependientes:

### 1. El registro aEEG como variable resultado:

El registro aEEG se toma como variable dependiente en el análisis inicial para valorar la posible influencia de factores perinatales y la gravedad inicial del paciente en el patrón aEEG de base que presenta el paciente.

De esta manera se han considerado dependientes los siguientes parámetros aEEG:

- Continuidad del registro: presencia de trazado de bajo voltaje y/o discontinuo de bajo voltaje

- Amplitud de margen inferior
- Ancho de banda
- Presencia/ausencia de CSV
- Puntuación en la escala de maduración descrita por Burdjalov (129) (Tabla 14).

## 2. Pronóstico neurológico a corto plazo:

### 2.1 Hemorragia intraventricular grave:

Realizamos ecografías transfontanelares según el protocolo y cronograma de la unidad (anexo 5). Esto supone una ecografía diaria en la primera semana de vida y posteriormente semanal hasta el alta. Se clasifican las HMG-HIV en función de las clasificaciones de Papile y De Vries (178, 179) (tabla 15).

El transductor utilizado para la realización de las ecografías es: Voluson transducer (S-VNA5-8B, 5 a 8 MHz del ecógrafo portátil 3-D US (GE Voluson i® 3D/4D Portable Ultrasound System), con una frecuencia central de 6.5 MHz. Los estudios se realizan a través de la fontanela anterior, mastoidea y posterior. Las imágenes fueron almacenadas digitalmente para su análisis posterior.

Papile	De Vries	Descripción
<b>Grado I</b>	Leve (grado 1)	Subependimaria o matriz germinal ( $\leq 10\%$ )
<b>Grado II</b>	Moderada (grado 2)	HIV sin dilatación ventricular (10 - 50%)
<b>Grado III</b>	Grave: (grado 3)	HIV con dilatación ventricular (>50%)
<b>Grado IV</b>	Lesión hiperecogénica intraparenquimatosa	Infarto hemorrágico periventricular

Tabla 15. Clasificación de HMG-HIV según Papile y De Vries.

(% referido a la ocupación del ventrículo lateral por sangre)

Dada la morbimortalidad asociada a los dos últimos grados, consideramos lesión neurológica grave aquella HIV grave, es decir, HMG-HIV grado III y/o aquella lesión hiperecogénica intraparenquimatosa sugestiva de IHP.

## 2.2 Muerte

Fallecimiento antes de los 28 días de vida (mortalidad neonatal tardía): Sí/no

## 2.3 Muerte y/o HIV grave

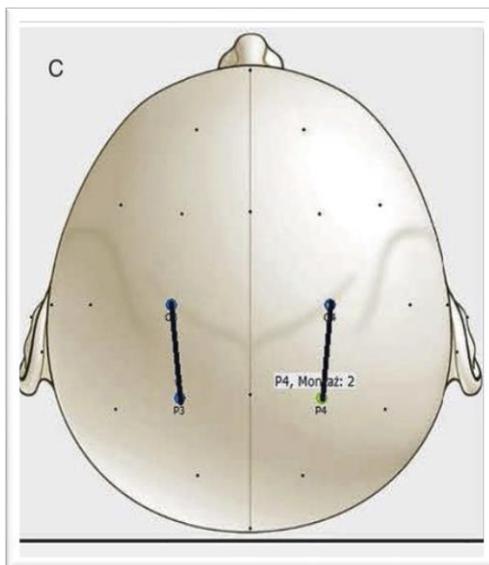
Se consideró la variable resultado muerte y/o HIV grave como variable dicotómica (Sí/no) ya que tiene interés la valoración del registro aEEG como predictivo del resultado de muerte y/o HIV grave en el RNPT.

### II.D.3 Monitorización del aEEG

Tras el nacimiento, una vez estabilizado el paciente hemodinámica y respiratoriamente y tras obtener consentimiento informado de los padres o tutores legales, se inicia la monitorización de función cerebral.

Para ser incluido en el estudio, la monitorización debe haberse iniciado dentro de las primeras 6 horas de vida. Se colocan entonces los electrodos biparietales para la monitorización de la función cerebral, situando los electrodos en posición C3-P3 C4-P4 según nomenclatura internacional EEG (fig. 2), siguiendo la escala que recomienda el fabricante (fig. 15), y se mantienen hasta 72 horas.

Para ello utilizamos agujas subdérmicas, pues han demostrado una menor impedancia que los electrodos hidrocoloides y una mayor duración en posición correcta, lo que permite una menor manipulación de los pacientes (67)



**Fig. 1** Posiciones C3-P3, C4-P4 de los electrodos, según la nomenclatura internacional EEG. Reproducido con permiso de NeoReviews Vol.16 No.9 September Copyright © <2015> by the AAP.



**Figura 15.** Colocación de los electrodos para el registro aEEG.

Tras comprobar la correcta posición de los electrodos (Fig. 16) y verificar en el monitor la adecuada captación de la señal con mínima impedancia, se cubre la cabeza del paciente para minimizar los movimientos de los electrodos y la pérdida del registro (Fig. 17).



Figura 16. Situación correcta de los electrodos en canal biparietal.



Figura 17. Pretérminos tras la colocación de los electrodos aEEG

Se registraron también cambios clínicos y/o terapéuticos que pudieran influir en el trazado (inestabilidad hemodinámica o respiratoria, administración de sedo-analgésia, administración de surfactante, etc...).

#### II.D.4 Análisis de los registros aEEG

Una vez obtenidos los registros aEEG fueron analizados por separado, por dos neonatólogos con experiencia en la valoración de registros, y enmascarados para la identidad de los pacientes así como para los antecedentes perinatales y su evolución. En caso de discrepancia entre los dos investigadores en la valoración del registro aEEG, se volvieron a valorar conjuntamente hasta alcanzar un consenso.

El análisis se realizó valorando el trazado aEEG libre de artefacto y con impedancia mínima en periodos de registro de dos horas a las 12-14 horas, 46-48 horas y 70-72 horas de vida. Se analizaron los registros en función de los 4 parámetros principales aEEG (continuidad, AMI, AB, CSV). Ver anexo 6

#### II.E Análisis estadístico:

##### II.E.1 Estadística descriptiva:

Realizamos la descripción de las variables categóricas en frecuencia absoluta y proporciones o porcentajes en función de la variable estudiada. La descripción de las variables cuantitativas, cuando siguen una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-wilk según corresponda con  $p > 0,05$ ), la realizamos con la media  $\pm 1$  desviación estándar; cuando no siguen una distribución normal, con mediana y los valores mínimo y máximo (180).

## II.E.2 Estadística analítica:

### *1. Estudio bivariable*

Comparamos las variables categóricas dicotómicas mediante el test de  $\chi^2$ , y cuando no se cumplen los supuestos de aplicación (si alguna de las frecuencias esperadas es menor a 5), se estima la significación estadística con la prueba exacta de Fisher. Para aquellas variables categóricas con más de dos categorías se realiza un abordaje mediante regresión logística binaria.

Para aquellas variables categóricas con más de dos categorías se utiliza regresión logística binaria, cuya significación global se efectúa con la prueba de la razón de verosimilitud.

Las variables cuantitativas, cuando siguen una distribución normal, se analizan con el test de ANOVA o con la prueba T de Student, y si no se ajustan a la normalidad, con sus equivalentes no paramétricos (U-Mann-Whitney o Kruskal-Wallis). Para todos los análisis asumimos un nivel de significación estadística del 5%:  $p < 0.05$ .

### *2. Estudio multivariable:*

Para las variables dependientes dicotómicas se utiliza regresión logística binaria. Con el objetivo de construir un modelo predictivo de regresión logística se seleccionan como potenciales variables a incluir en el modelo aquellas que sean prácticamente relevantes y con buena justificación teórica. La selección del mejor modelo se realiza mediante el método de todas las posibles ecuaciones, basado en la razón de verosimilitudes (LR  $p < 0,05$ ). Los resultados se expresan con el Odds ratio y sus intervalos poblacionales del 95% de confianza. La calibración del modelo se ha estudiado con el test de  $\chi^2$  de Hosmer-

Leweshow. Además de este último se toman como índices de bondad de ajuste el índice de información de Akaike (AIC) y el criterio de información bayesiana (BIC). La capacidad de clasificación del modelo la estudiamos mediante el Área bajo la Curva ROC y los índices de exactitud diagnóstica (sensibilidad (S), especificidad (E) y valores predictivos positivos y negativos)

Tras la estimación del modelo y el cálculo de predicciones en base a este, se calcula la fiabilidad del modelo (es decir, si el modelo predice satisfactoriamente los datos obtenidos en otras muestras extraídas de la población de interés). Para ello se realizan dos estrategias: una primera denominada validación externa en la que se reserva una parte de la muestra para calcular la pérdida predicción (shrinkage); la segunda, denominada validación interna o cruzada realiza este paso con la misma muestra que ha servido para la estimación del modelo. Se expresa a través de la media de pseudo- $R^2$  como índice de la verdadera capacidad predictiva del modelo cuando se usa con muestras externas(181).

## II.F Confidencialidad

Todos los datos de carácter personal recopilados como parte de este estudio se han tratado según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

Se solicitó Consentimiento Informado a los padres o tutores para la participación en el estudio. El resto de las pruebas realizadas forman parte del control y seguimiento óptimo de estos pacientes, y se ajustan al protocolo de actuación de la Unidad.

El acceso a la información personal quedó restringido al investigador y al personal autorizado y todos ellos permanecieron sujetos al deber de confidencialidad.

La identidad de los pacientes permanece y permanecerá anónima en todo momento.

## II.G Consideraciones éticas

El estudio se realizará según las recomendaciones éticas internacionales (Declaración de Helsinki y Convenio de Oviedo).

Según establecen estas recomendaciones, el estudio se presentó al Comité Local de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Puerta del Mar, y fue evaluado y aprobado (Anexo 3)

### **III. RESULTADOS**



### III.A Análisis descriptivo

#### III.A.1 Población y muestra.

Se han incluido 92 RNPT MBP, que cumplían los criterios de inclusión, nacidos durante el periodo de estudio, que abarca desde junio de 2009 hasta septiembre de 2012, e ingresados en la UCIN del Hospital Puerta del Mar de Cádiz.

Durante dicho periodo ingresaron en la Unidad un total de 300 RNPT MBP, de los que 194 no fueron incluidos principalmente por no contar con la monitorización de función cerebral en las primeras 72 horas de vida, y otros 14 fueron excluidos por registros no válidos (Fig.18).

Al estudiar y comparar ambas poblaciones (incluidos y no incluidos) se aprecia distribución similar sin diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivariante en cuanto a las variables: EG, sexo, peso, crecimiento intrauterino retardado (CIR), parto múltiple, fertilización in vitro (FIV), cesárea, reanimación, intubación en paritorio, Apgar primer minuto, Apgar 5 minutos, CRIB, lesión neurológica grave y exitus (Tabla 16).

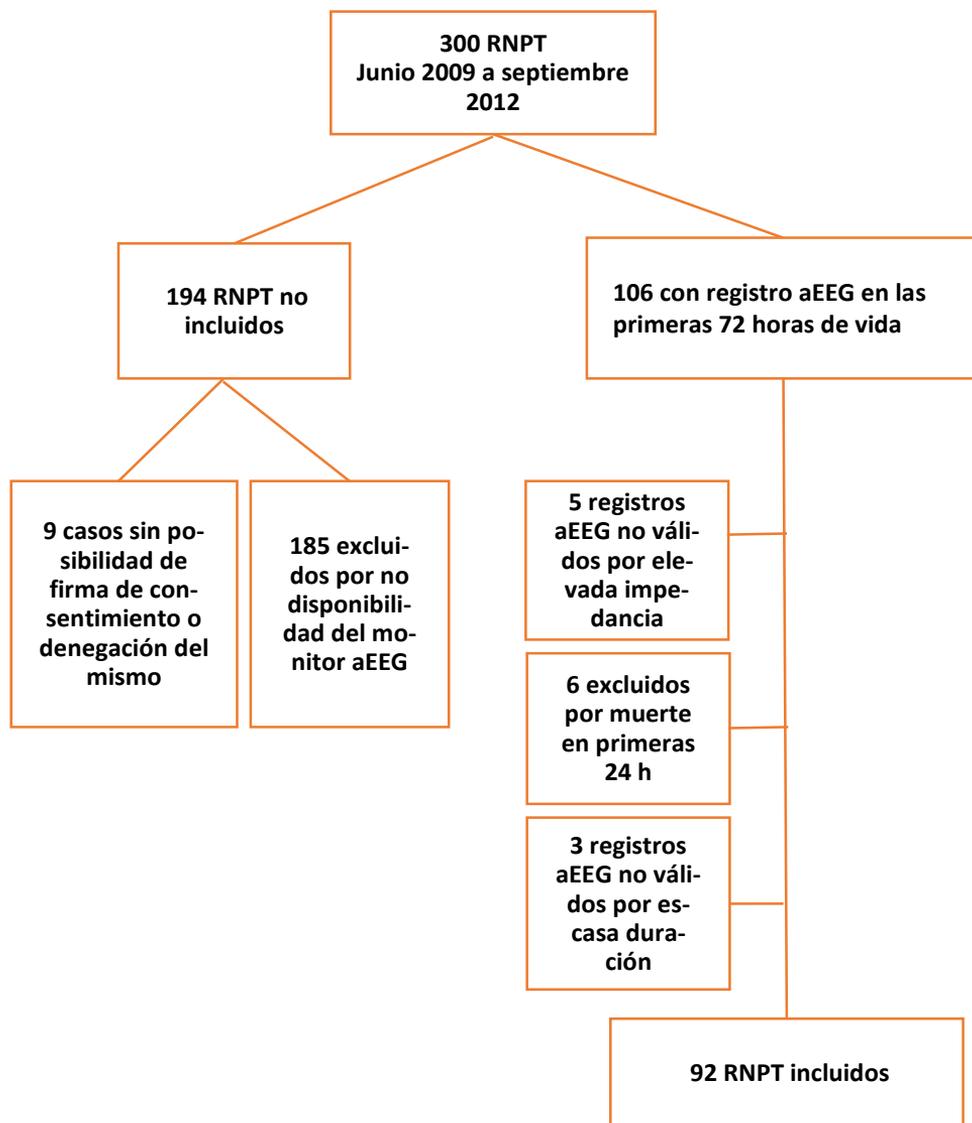


Figura 18. Población de pretérminos en el periodo de junio 2009-septiembre 2012 ingresados en la UCIN

Variables perinatales	Incluidos (n=92)	No Incluidos (n=208)	p
Edad gestacional	28 (23-32)	29(23-32)	0.819
Sexo varón	46 (50%)	105 (50,5 %)	0.108
Peso	980* gr (400-1710)	1160 (400-1500)	0.292
PEG	18 (19.57 %)	34 (16.35 %)	0.098
Parto múltiple	26 (28,3%)	106 (51 %)	0.153
FIV	13 (14.1 %)	46 (22,1 %)	0.681
Maduración pulmonar completa	72 (78%)	166 (79.8%)	0.899
Cesárea	73 (79,4 %)	156 (75,7 %)	0.415
Reanimación	73 (79,4%)	129(62 %)	0.805
Intubación en paritorio	52 (56,5 %)	87 (42,4 %)	0.312
Apgar primer minuto	6 (0-9)*	7 (0-9)	0.770
Apgar 5 minutos	8 (1-10)*	8(1-10)	0.806
CRIB	3 (1-7)*	2(0-17)	0.5
Hemorragia intraventricular grave**	15 (16.3 %)	33 (16%)	0.112
Exitus	21 (22.8%)	39 (18,8 %)	0.131

**Tabla 16. Comparación de variables demográficas entre pacientes incluidos y no incluidos en el estudio.**

Variables cuantitativas expresadas como mediana (rango) y cualitativas como frecuencia (porcentaje). La comparación entre ambos grupos se ha realizado mediante el análisis estadístico pertinente y se expresa el valor p hallado.

### *1. Variables perinatales:*

El análisis descriptivo de las variables perinatales se resume en la tabla 17, global y en función la EG agrupada. Se han tomado tres grupos de EG: 23 a 26 SG, 27 a 29 SG y 30 a 32 SG, por ser de interés clínico y para poder ser comparable con estudios ya publicados al respecto. Se ha estudiado la posible asociación estadística de la distribución de determinadas variables en función de los grupos de EG, quedando asimismo reflejado en la tabla 17 el valor del estadístico (p) cuando es de interés.

VARIABLES PERINATALES	23-26 SG (n=27)	27-29 SG (n=48)	30-32 SG (n=17)	Muestra total (n=92)	P
Edad gestacional	28 (23-32)				
Sexo: varón	14 (51.85 %)	23 (47.92 %)	9 (52.94 %)	46 (50 %)	NS
Intramuros	24 (88.89 %)	44 (91.67 %)	15 (88.24 %)	83 (90.22 %)	NS
Peso	<b>775 (415-1030)</b>	<b>990 (400-1470)</b>	<b>1245 (970-1710)</b>	<b>980 (400-1710)</b>	<b>0.0001</b>
PEG	4 (14.81%)	9 (18.75 %)	5 (29.41 %)	18 (19.57 %)	NS
Parto múltiple	11 (40.74 %)	11 (22.92 %)	4 (23.53 %)	26 (28.26 %)	NS
Cesárea	20 (74.07 %)	37 (77.08 %)	16 (94.12%)	73 (79.3 %)	NS
Oxígeno en RCP	<b>24 (88.89 %)</b>	<b>34 (70.83 %)</b>	<b>9 (52.94 %)</b>	<b>67 (72.83 %)</b>	<b>0.01</b>
Intubación en paritorio	<b>22 (81.48%)</b>	<b>24 (50 %)</b>	<b>6 (32.29 %)</b>	<b>52 (56,5 %)</b>	<b>0.001</b>
Apgar 1 minuto	5 (1-7)	6 (0-9)	6 (1-9)	6 (0-9)	NS
Apgar 5 minuto	7 (4-9)	8 (1-10)	8 (5-10)	8 (1-10)	NS
CRIB	<b>6 (1-15)</b>	<b>2 (1-15)</b>	<b>1 (0-4)</b>	<b>3 (1-7)</b>	<b>0.001</b>
SNAPPE-II	<b>32 (0-59)</b>	<b>26.5 (5-102)</b>	<b>10 (5-59)</b>	<b>26 (0-102)</b>	<b>0.003</b>
HIV grave	8 (29.63 %)	6 (12.5 %)	1 (5.88%)	15 (16.3 %)	NS(0.08)
Fallecimiento	10 (37.04 %)	9 (18.75 %)	2 (11.76 %)	21 (22.8%)	NS(0.08)

Tabla 17. Variables perinatales en función de la edad gestacional (EG) y en la muestra completa.

PEG: pequeño para la EG. Variables cuantitativas expresadas como mediana (rango) y cualitativas como frecuencia (porcentaje). La comparación entre grupos de EG se ha realizado mediante el análisis estadístico pertinente y se expresa en su caso, la significación estadística cuando existe diferencia entre grupos.

### 1.1 Pequeños para la EG (PEG)

El grupo de pacientes PEG, además de ser estudiado junto al resto de la muestra, se estudia de manera independiente dadas las características especiales

de esta población de RNPT, con mayor morbimortalidad precoz y riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo. De los 92 pacientes estudiados 18 (19.6%) fueron PEG, con la distribución en función de los grupos de EG descrita en la tabla 18.

	AEG	PEG	Total
<b>23-26 SG</b>	23 (31,08%)	4 (22,22%)	27 (29,35%)
<b>27-30 SG</b>	30 (40,54 %)	7 (38,89%)	37 (40,22 %)
<b>&gt;30 SG</b>	21 (28,38 %)	7 (38,89 %)	28 (30,43%)
<b>Total</b>	74 (100%)	18 (100%)	92 (100%)

**Tabla 18. Pacientes con peso adecuado (PAEG) y pequeños para EG (PEG) en función de la EG.**

AEG: peso adecuado para la edad gestacional

Los pacientes PEG presentan menor puntuación en el test de Apgar al primer minuto y a los 5 minutos y mayor puntuación en las escalas de gravedad, si bien las diferencias en la puntuación CRIB no alcanzaron significación estadística, si lo fueron en la escala el SNAPPE-II (fig. 19). Existe mayor proporción de pacientes PEG que fallecen y/o tiene HIV grave (ver tabla 19).

	AEG (n=74)	PEG (n=18)	p
<b>Peso</b>	990 gr (550-1710)	550 (400-1250)	0.0001
<b>EG</b>	27,9 (2,2)	28,2 (2,7)	NS
<b>Apgar 1 min</b>	6 (0-9)	4,5 (1-8)	0.0136
<b>Apgar 5 min</b>	8 (1-10)	6,5 (4-9)	0.0181
<b>PAS</b>	47,5 (31-96)	42 (23-84)	NS
<b>PAD</b>	28 (15-59)	30 (10-55)	NS
<b>CRIB</b>	2 (0-15)	4 (1-15)	NS
<b>SNAPPE-II</b>	19 (0-102)	40(11-77)	0.0026
<b>Muertes</b>	14 (18,92%)	7 (38,89%)	0.0018
<b>HIV grave</b>	10 (13,51%)	5(27,78%)	0.0127
<b>Muerte y/o HIV grave</b>	18 (24,32%)	8 (44,4%)	0.0028

**Tabla 19. Principales variables perinatales en función de peso AEG y PEG.**

Variables cuantitativas expresadas como mediana (rango) y cualitativas como frecuencia (porcentaje). La comparación entre grupos de EG se ha realizado mediante el análisis estadístico pertinente y se expresa en su caso, la significación estadística cuando existe diferencia entre grupos.

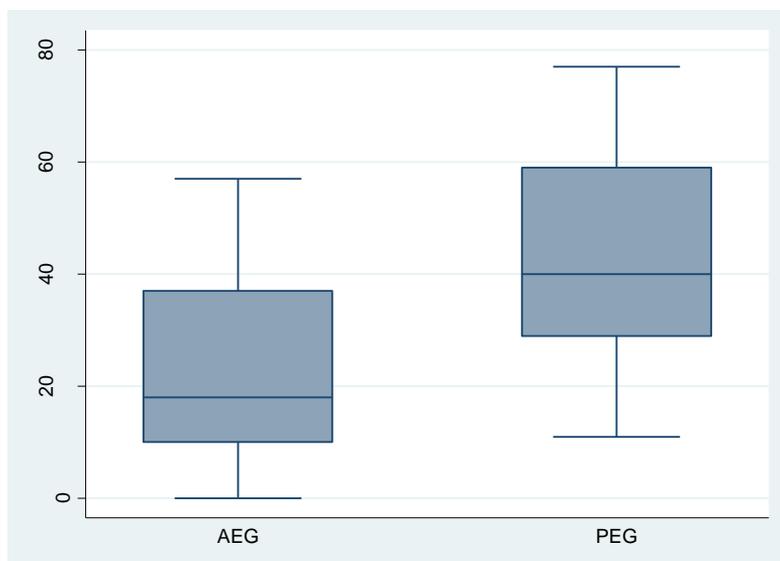


Figura 19. Puntuación en el score de gravedad SNAPPE-II respecto al grupo PEG. (kruskal wallis  $p=0.0015$ )

## 2. Pronóstico a corto plazo:

### 2.1 Muerte:

Fueron exitus 21 pacientes (22,8%)

#### 2.1.1 Relación entre fallecimientos y EG

De manera global, la EG se relaciona de manera inversa y de forma significativa respecto al exitus, ( $F(1, 90) = 5.50, p = 0.0212$ ). En la tabla 20 se puede ver la distribución de pacientes fallecidos en función de la EG.

EG	Fallecimiento		
	No	Si	Total
23-26 SG	17 (23,94%)	10 (47,62 %)	27 (29,35%)
27-29 SG	29 (40,85%)	8 (38,10%)	37 (40,22%)
30-32 SG	25 (35,21%)	3 (14,29%)	28 (30,43%)
<b>Total</b>	71 (100%)	21 (100%)	92 (100%)

Tabla 20. Frecuencia y porcentaje de fallecidos en función de la EG

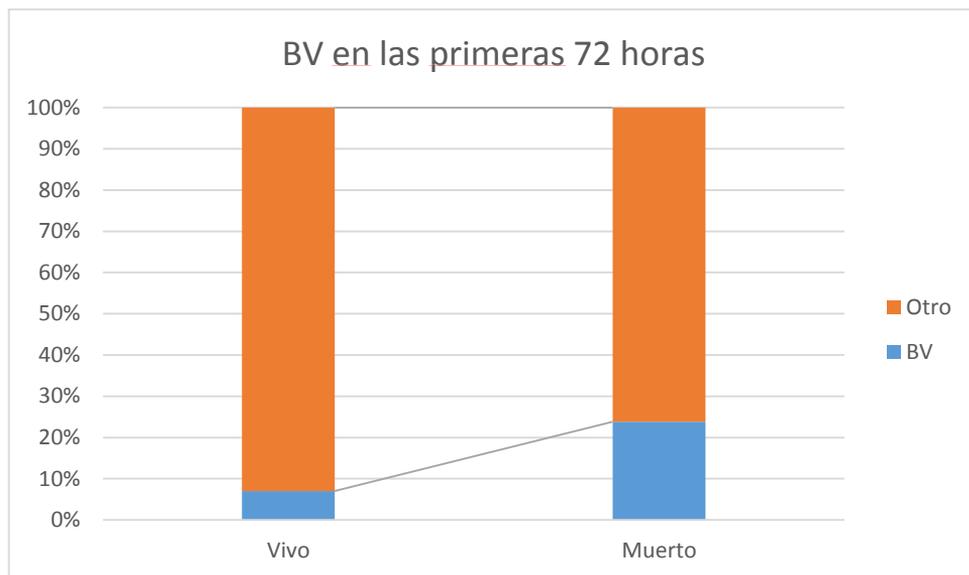
### 2.1.2 Relación entre parámetros aEEG y fallecimientos.

#### a) Patrón de base aEEG y CSV en relación al fallecimiento

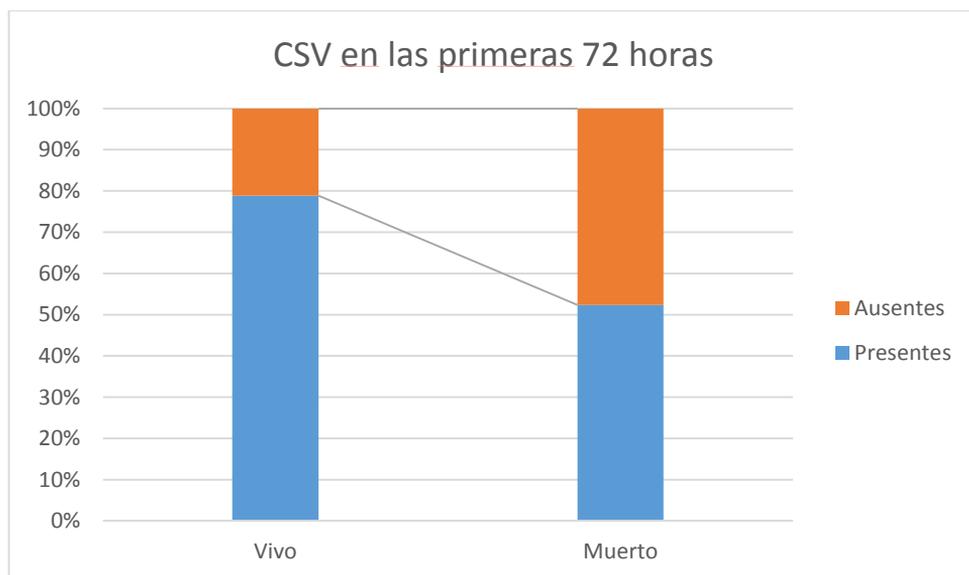
Tras analizar los distintos parámetros aEEG en relación al fallecimiento, los dos parámetros que demuestran tener asociación con el posterior fallecimiento son los trazados de BV (Fig. 20) y la ausencia de CSV (Fig. 21). Presentar un trazado de bajo voltaje en las primeras 72 horas de vida en RNPT MBP, supone un riesgo de muerte 4 veces mayor (OR=4.13, IC 95% 1.1-16) respecto a un RNPT MBP que tenga otro trazado aEEG en las primeras 72 horas de vida. Presentar un trazado con ausencia de CSV en las primeras 72 horas de vida en RNPT MBP supone un incremento de 3,4 veces el riesgo de muerte (OR= 3.39; IC 95%= 1.2-9.5) respecto a un RNPT MBP que tenga CSV presentes aEEG en las primeras 72 horas de vida (tabla 21).

	Fallecimiento			p	OR	IC 95% OR
	No (n=71)	Si (n=21)	Total (n=92)			
<b>BV</b>	5 (7,04%)	5 (23,81%)	10 (10,87%)	0.04	4.13	1.1-16
<b>Ausencia CSV</b>	15 (21,13%)	10 (47,62)	25 (27,17 %)	0.02	3.39	1.2-9.5

Tabla 21. Trazado aEEG de BV y ausencia de CSV en las primeras 72 horas de vida en relación al fallecimiento.



**Figura 20.** Proporción de trazados de bajo voltaje frente a otro tipo de trazado aEEG en las primeras 72 horas de vida en RNPT clasificado por fallecimiento.



**Figura 21.** Proporción de pacientes con CSV ausentes en las primeras 72 horas de vida en función del fallecimiento

## 2.2 Hemorragia intraventricular grave:

### 2.2.1 Relación entre HIV grave y EG

La frecuencia global de hemorragia intraventricular III y/o infarto hemorrágico intraparenquimatoso (IHP), en adelante HIV grave, en nuestra serie es de 15 pacientes (16.3%). En la tabla 22 se puede ver la distribución de HIV grave en función de la EG.

Edad gestacional	No hemorragia/I-II	HIV III-IHP	Total
<b>23-26 SG</b>	19 (24,68%)	8 (53,33%)	27 (29,35%)
<b>27-29 SG</b>	33 (42,86%)	4 (26,67%)	37 (40,22 %)
<b>30-32 SG</b>	25 (32,47%)	3 (20%)	28 (30,43%)
<b>Total</b>	77 (100 %)	15 (100%)	92(100%)

**Tabla 22.** Frecuencia y porcentaje de ausencia y presencia de hemorragia intraventricular grave en función de la EG agrupada

### 2.2.2 Relación entre parámetros aEEG y HIV grave

En la siguiente tabla (tabla 23) podemos ver un resumen de los principales parámetros aEEG (registro aEEG de BV o DBV, la depresión grave de la AMI (<3microV) y la ausencia de CSV) que presentan asociación con el desarrollo de HIV grave así como las OR y sus respectivos intervalos de confianza para las mismas. Cualquiera de estos parámetros aEEG supone un riesgo aumentado de desarrollo de HIV grave que es 4 veces mayor en el caso de registro aEEG de BV o DBV y la ausencia de CSV y 3,5 veces mayor en el caso de la depresión grave de AMI.

Parámetros aEEG	HIV grave		p	OR	IC 95%
	No	Si			
<b>BV/DBV</b>	38 (50%)	12 (80%)	0,033	4	1.044579 15.31717
<b>Depresión grave AMI</b>	28 (36,36%)	10 (66,67%)	0,029	3,5	1.086688 11.27278
<b>CSV ausentes</b>	17 (22,08%)	8 (53,33%)	0,023	4	1.279162 12.71929

Tabla 23. Análisis bivariante de los principales parámetros aEEG que se asocian al desarrollo de HIV grave

## 2.3 Hemorragia intraventricular grave y/o muerte:

### 2.3.1 Relación entre HIV grave y/o muerte y EG

Esta es la variable resultado a la que hemos dado mayor importancia, y en la que basaremos la mayor parte de los estudios realizados, por ser parte de nuestros objetivos: valorar la relación entre los trazados aEEG en las primeras 72 horas de vida y el pronóstico a corto plazo, entendido como HIV grave y/o muerte.

26 pacientes (28.26 %) de nuestra serie tuvieron HIV grave y/o fallecieron. En la tabla 24 se puede ver su distribución en función de la EG, y cómo, tomando como referencia el grupo de menor EG, a mayor EG menos riesgo de HIV grave y/o muerte, con  $OR < 1$  en los grupos 27 a 29 SG y 30 a 32 SG respecto al de 23-26 SG

Edad gestacional	Hemorragia IV grave y/ exitus			p	OR	
	No	Sí	Total			
<b>23-26 SG</b>	14 (21,21%)	13 (50%)	27 (29,35%)	grupo de referencia		
<b>27-29 SG</b>	29 (43,94%)	8 (30,77%)	37 (40,22 %)	0.029	0.28	0.101-0.792
<b>30-32 SG</b>	23 (34,85%)	5 (19,23%)	28 (30,43%)	0.020	0.23	0.068-0.8
<b>Total</b>	66 (100%)	26 (100%)	92 (100%)	0.027		

**Tabla 24. Frecuencia y porcentaje de HIV grave y/o exitus en función de la EG agrupada.**  
SG: semanas de gestación.

Si analizamos las variables perinatales en base a la presencia de HIV grave y/o exitus encontramos diferencias significativas en la escala Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida, en las escalas CRIB y SNAPPE-II, y en la necesidad de ventilación mecánica y de inotrópicos (Tabla 25)

Aquellas variables que en el análisis bivalente habían resultado significativas no mantienen dicha significación tras ajustar por el resto de variables clínicas, si bien el modelo global si resulta significativo ( $p=0.004$ ). La única excepción es el Apgar a los 5 minutos de vida, que se mantiene como variable predictora de HIV grave y/o muerte en el modelo multivariante ( $p=0.004$ ).

Variables	Lesión neurológica grave y/o exitus		
	No (n=66)	Si (n=26)	p
Peso (gramos)	990 (890-1200)	800 (600-990)	p=0.152
Edad gestacional (semanas)	28.3 (2.1)	27 (2.4)	p=0.128
Cesárea (n y (%))	53 (80%)	21 (80%)	p=0.974
Apgar primer minuto	6 (5-7)	5 (3-6)	p=0.027
Apgar 5 minutos	8 (7-9)	7 (5-7)	p=0.001
CRIB	2 (1-5)	5.5 (4-8.5)	p=0.003
SNAPPE-II	18 (0-77)	35.5 (10-102)	p=0.014
Ventilación mecánica	39 (58.4 %)	24 (91.7 %)	p=0.03
Inotrópicos	18 (28%)	14 (54.2 %)	p=0.023
PAS	47 (42-53)*	44 (42-52)*	p=0.902
PAD	29 (24-30)*	28 (24-30)*	p=0.328

**Tabla 25. Variables clínicas en función de la presencia de lesión neurológica grave y/o exitus.**

Nota: Las variables cuantitativas: mediana (rango intercuartílico)\*, excepto EG: media (desviación estándar). Las variables dicotómicas se expresan frecuencia (porcentaje). Significación estadística obtenida a través del análisis de asociación de Chi-cuadrado de Pearson.

### 2.3.2 Relación entre parámetros aEEG y HIV grave y/o muerte.

Este es el pronóstico principal, de tal manera que será, tras el análisis descriptivo de los trazados aEEG, evaluado en profundidad, en los distintos aspectos temporales y parámetros del registro aEEG.

## 3. Características de los trazados aEEG:

### 3.1 Duración del registro:

La duración media del registro en nuestros pacientes ha sido de 57,85 horas con una mediana de 62 horas y un rango de 132 horas (ver tabla 26)

	Media	sd	p50	p25	p75
Duración (horas)	57,85	26,14	62	36	78

Tabla 26. Datos descriptivos de la duración del registro aEEG.

### 3.2 Valoración global de los trazados aEEG en función de la EG:

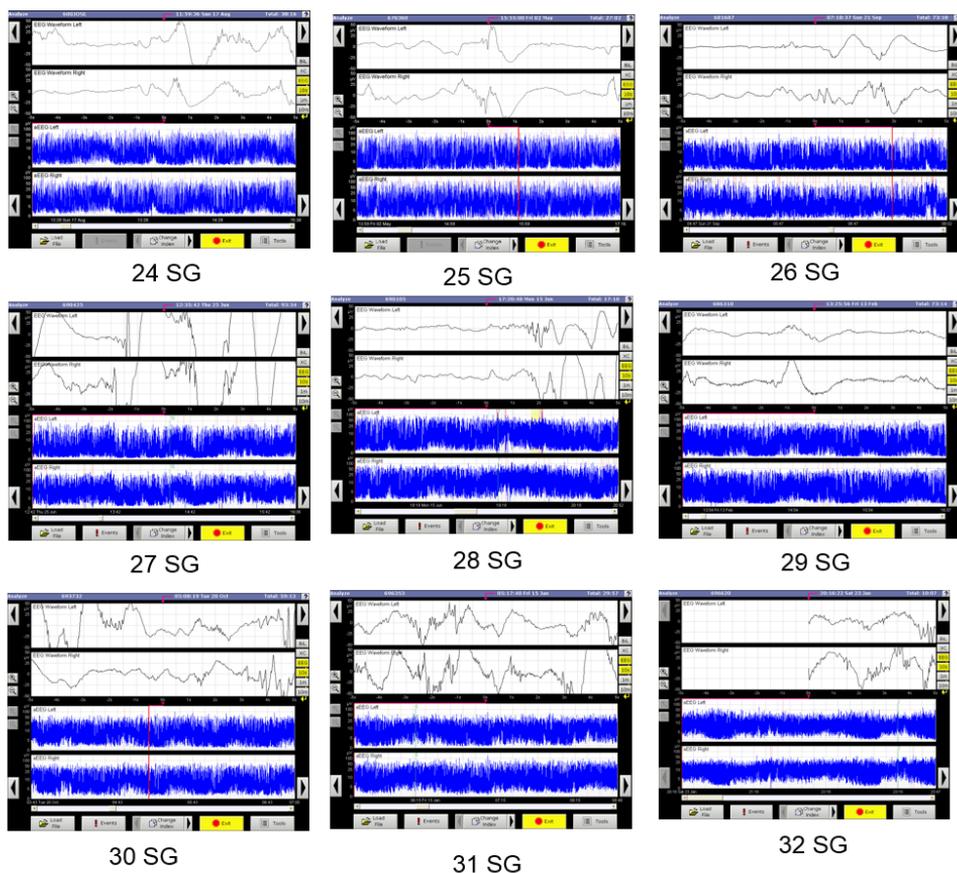


Figura 22. Evolución visual de los registros aEEG desde las 24 a las 32 SG.

Podemos ver (Fig.22) la evolución de los trazados de base y los CSV desde patrones muy inmaduros a las 24 SG, en las que vemos un ancho de banda mayor, con AMI menor y AMS más elevada y CSV muy inmaduros hasta las 32 SG, en las

que vemos cómo el trazado es más continuo, con elevación de margen inferior y ancho de banda más estrecho además de una mayor maduración de los CSV que se aproximan ya a la variación sinusoidal del recién nacido a término.

A continuación se describen los principales cambios de los parámetros aEEG (continuidad, amplitud de margen inferior, ancho de banda, CSV) en función de la evolución temporal en las primeras 72 horas de vida y de la ausencia o presencia de HIV grave y/o muerte.

### 3.3 Escala de maduración (Burdjalov)

Obtuvimos 149 registros aEEG con trazados válidos en RNPT sin HIV grave ni exitus en las primeras 72 horas. Su puntuación en función de la EG está reflejada en la tabla 27 y el diagrama de caja (Fig. 23).

Edad gestacional	n	Puntuación
<b>24 a 26 SG</b>	32	3 (0-6)
<b>27 a 29 SG</b>	60	3 (0-7)
<b>30 a 32 SG</b>	57	6 (0-12)
<b>Total</b>	149	4 (0-12)

**Tabla 27. Puntuación en la escala de maduración en función de la EG agrupada**  
Se expresan las medianas (mín.- máx.)

En la gráfica que mostramos a continuación (Fig. 24), se muestra la puntuación de la escala de maduración en función de la EG y del intervalo horario en las primeras 72 horas de vida. Se observa un incremento en la puntuación a mayor EG y, a su vez, se puede apreciar cómo, a partir de las 28 SG, existe una mayor puntuación a mayor edad postnatal.

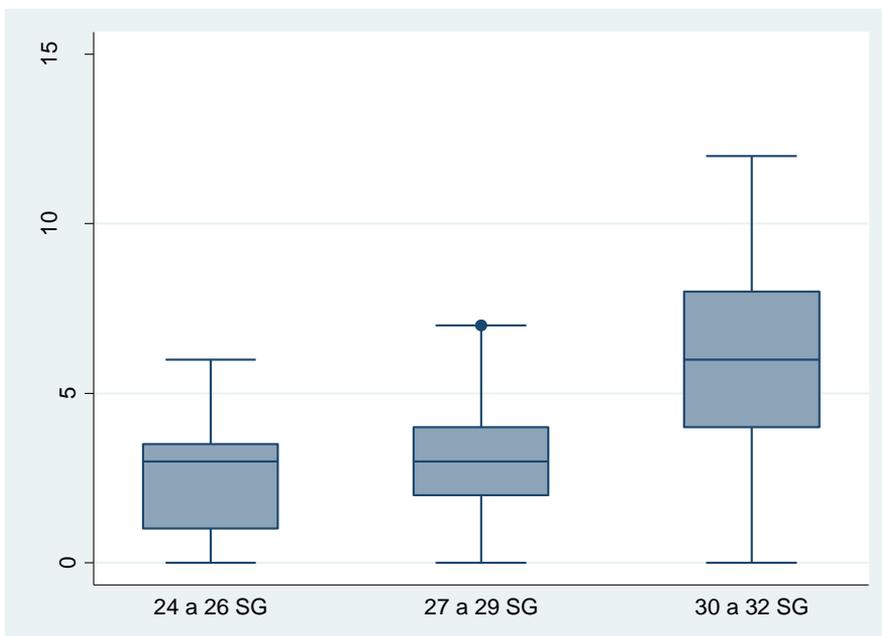


Figura 23. Diagrama de caja de la puntuación en la escala de maduración en función de la EG agrupada

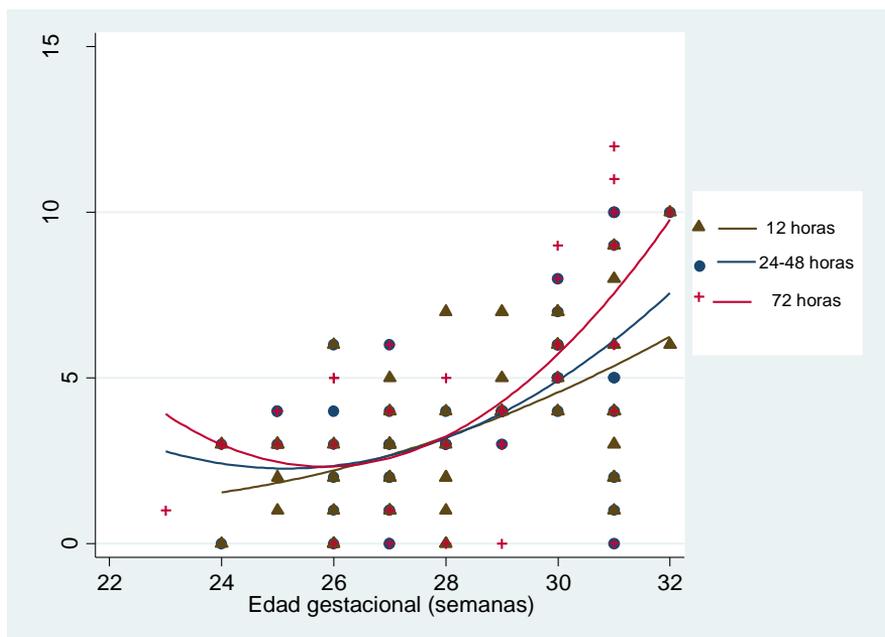


Figura 24. Escala de maduración (Burdjalov) en función de la EG y de las horas de vida.

Si bien el score de Burdjalov se diseñó inicialmente para valorar la maduración en ausencia de lesión neurológica, hemos querido explorar si pudiera servir también para discriminar entre RNPT con y sin HIV grave y/o exitus.

Los resultados, resumidos en la tabla 28 y la figura 25 muestran, en las primeras 12 horas, una mediana de puntuación de 2,5 en los RNPT que desarrollan HIV grave y/o exitus mientras que en aquellos sin HIV grave y/o exitus encontramos una mediana de 4. Esta diferencia no llega a ser estadísticamente significativa (test no paramétrico de kruskal wallis  $p = 0.056$ ). Posteriormente las diferencias son menos discriminativas.

Horas de vida	HIV grave y/o muerte		
	No	Si	Total
12 horas	4 (0-10)	2,5 (0-10)	3 (0-10)
24-48 horas	4 (0-10)	3 (0-11)	3,5 (0-11)
72 horas	4 (0-12)	3 (0-11)	4 (0-12)

Tabla 28. Puntuación en la escala de maduración en función de las horas de vida y la presencia de HIV grave y/o muerte

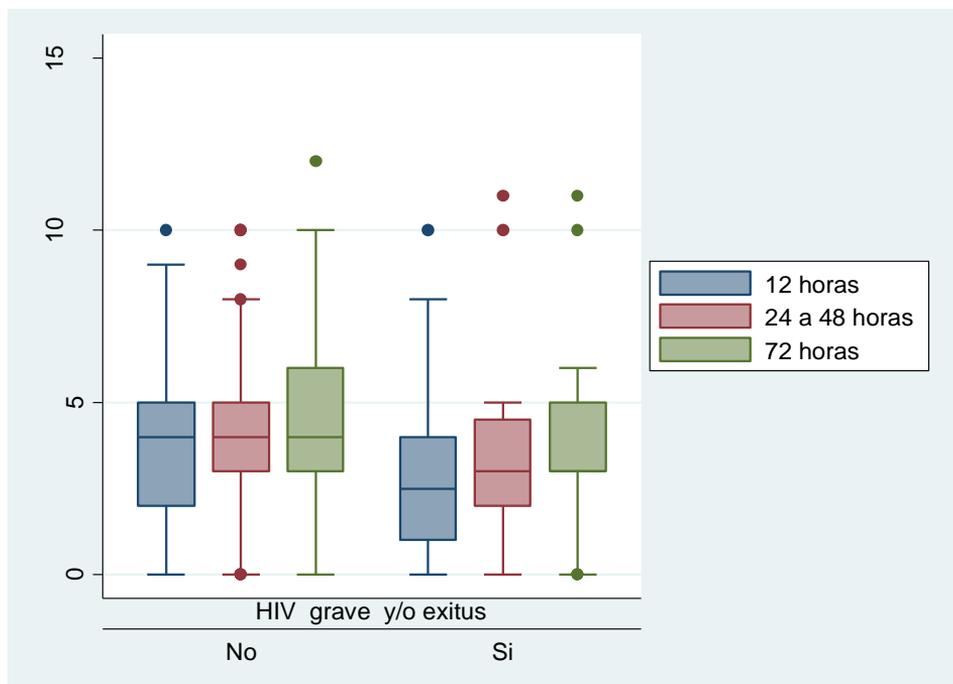


Figura 25. Diagrama de cajas de la puntuación de la escala de maduración en función de las horas de vida y del desarrollo de HIV grave y/o exitus

### 3.4 Escalas de gravedad y parámetros aEEG

#### 3.4.1 CRIB:

Al analizar puntuación en la escala CRIB en función de los trazados de base aEEG encontramos que los RNPT permite establecer la asociación entre la ausencia de CSV y la mayor puntuación CRIB (Fig.26)

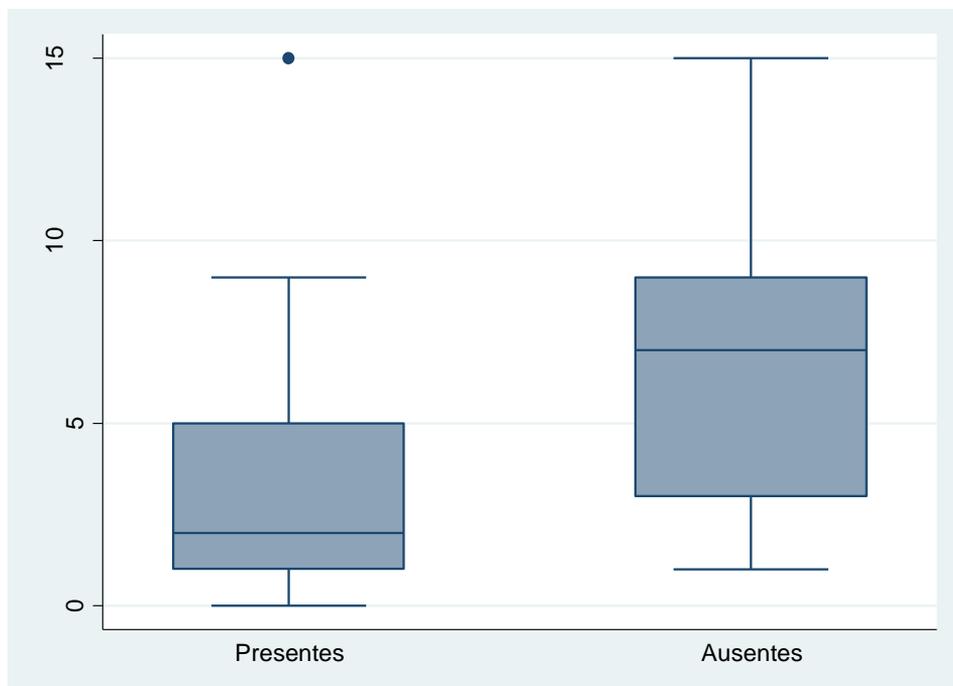


Figura 26. Puntuación CRIB en función de la presencia o ausencia de CSV en las primeras 72 horas de vida.

Analizado mediante regresión logística se obtiene un modelo significativo (LR =12.82;  $p = 0.0003$ ) que supone una OR de 1.3 (IC 95%: 1.11 a 1.5). Ajustado el modelo por EG se mantiene la significación estadística para el grupo de 27 a 29 SG (LR = 6.10;  $p = 0.0135$ ) con una OR de 1.4 (IC 95% 1.03 a 1.87), lo que supone para este grupo etario que por cada incremento de una unidad en la escala CRIB se incrementa el riesgo de ausencia de CSV 1.4 veces.

Respecto a otros parámetros aEEG, si bien encontramos inicialmente una asociación entre la puntuación CRIB y la mayor proporción de registros DBV/BV, una vez ajustada por EG esa asociación pierde la significación estadística.

### 3.4.2 SNAPPE-II

La puntuación SNAPPE-II se relaciona con la continuidad en las primeras 12 horas, de tal manera que la mediana de la puntuación es más alta en el grupo de pacientes con aEEG de BV/DBV (tabla 29 y Fig. 27). La diferencia entre los valores de SNAPPE-II en aquellos RNPT que presentan aEEG DBV/BV con respecto a los que no, es significativa de manera global (test de kruskal wallis  $p=0.0226$ ). Ajustando por EG se mantiene dicha asociación para el grupo de 27 a 29 SG ( $p=0.0118$ , test Wilcoxon (Mann-Whitney)).

Registro aEEG				
	BV y/o DBV	DAV y/o C	Total	p
<b>SNAPPE-II</b>	33 (5-102)	20 (0-60)	26 (0-102)	0.0226

Tabla 29. Medidas centrales y de dispersión de puntuación SNAPPE-II en relación a la continuidad en las primeras 12 horas de vida

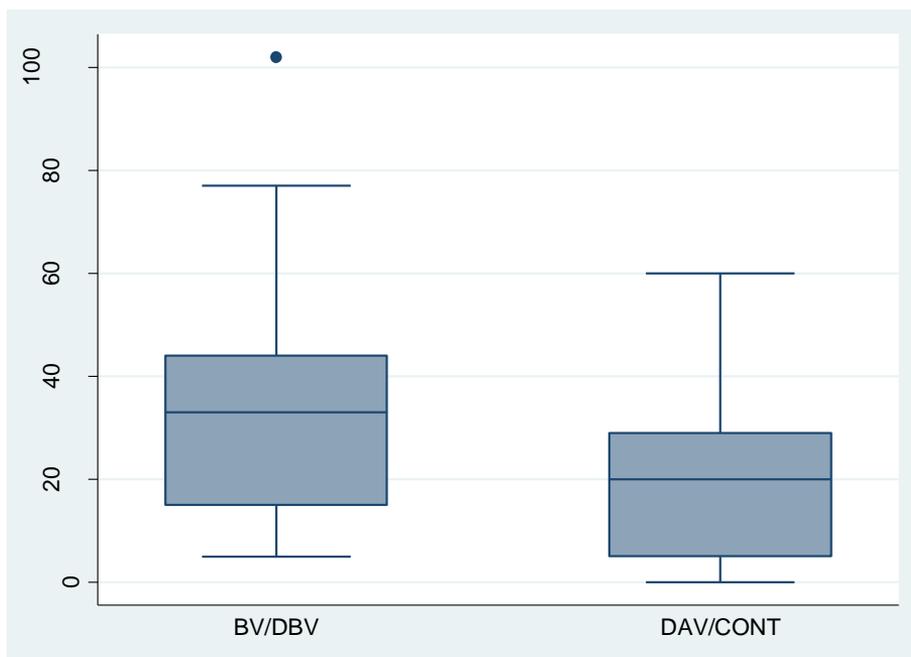


Figura 27. Valores SNAPPE-II en función de la continuidad aEEG en las primeras 12 horas de vida.

Evaluada la relación del SNAPPE-II con la AMI, aunque la mediana (Md) de la puntuación SNAPPE-II es mayor en el grupo de depresión del margen inferior (Md: 37.5) respecto a otros patrones de AMI (Md: 21), la diferencia entre ambas distribuciones no es significativa (test kruskal wallis  $p=0.1023$ ). El resto de parámetros aEEG explorados no muestran, en nuestra muestra, relación con la puntuación SNAPPE-II.

### 3.5 Características aEEG en RNPT PEG:

Tras realizar el análisis pormenorizado de los distintos parámetros aEEG de los RNPT PEG respecto al pronóstico estudiado de HIV grave y/o muerte podemos ver en la tabla 30 un resumen de los datos más interesantes de este grupo de RNPT. En ausencia de lesión neurológica presentan trazados de base aEEG más maduros y continuos (Fig. 28) (reflejado por la mayor proporción de trazados DAV/C en los pacientes PEG en todos los intervalos horarios), con menor proporción de depresión grave del AMI, CSV desarrollados en mayor proporción y con menor proporción de depresión grave del ancho de banda ( $<15 \mu V$ ), si bien esta última no alcanza a significación estadística (ver tabla 30).

RNPT sin HIV grave ni muerte	AEG(n=56)	PEG(n=10)	p
Score maduración*	3(0-10)	5,5 (2-8)	0.017
Continuidad 12 h: DAV/C	28 (50%)	8(80%)	<0.0001
Continuidad 24 a 48h: DAV/C	24 (51,07%)	5 (71,43%)	0.0031
Continuidad 72 h: DAV/C	16(69,56%)	5 (83,33%)	0.0218
AMI 12 h (<3 $\mu$ V)	17 (30, 36%)	1 (10%)	0.0003
AMI 24 a 48 h (>3 $\mu$ V)	10 (21,28 %)	1 (14,29 %)	NS
CSV desarrollados 12h	8 (14,29%)	5 (50%)	<0.0001
Ancho de banda (< 15 $\mu$ V)	13 (23.21)	0	(0.07)NS

**Tabla 30. Características aEEG en ausencia de HIV grave y/o muerte en RNPT en función de la variable PEG.**

\*Score de maduración (Burdjalov) en las primeras 12 horas de vida. (DAV/C: trazado aEEG discontinuo de alto voltaje y/o continuo). AMI: amplitud de margen inferior. CSV: ciclos sueño vigilia.

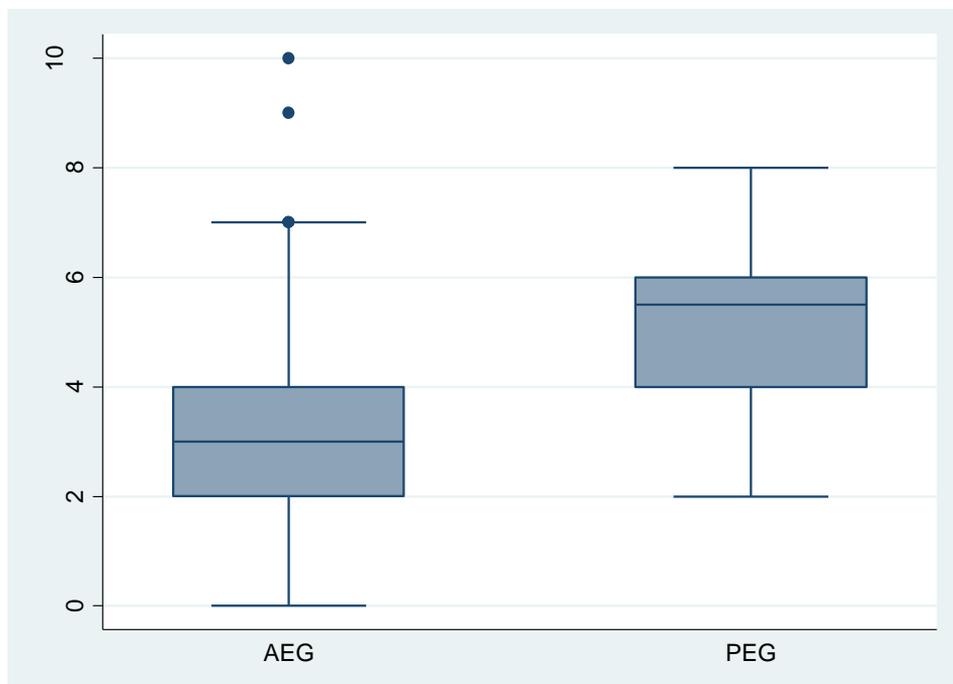


Figura 28. Puntuación en el score de maduración (escala de Burdjalov en las primeras 12 horas de vida) en RNPT de peso AEG o PEG en ausencia de HIV grave y/o muerte. ( $p=0.017$ )

Respecto al ancho de banda, en ausencia de HIV grave y/o muerte, el 80% de aquellos RNPT PEG presentan un patrón inmaduro, sin que ninguno presente depresión grave del ancho de banda. En aquellos que desarrollan HIV grave y/o muerte, vemos que el porcentaje de ancho de banda muy deprimido (definido como  $<15 \mu\text{V}$ , con  $\text{AMI} < 5 \mu\text{V}$ ) es del 37.5% ( $p<0.0001$ ) (tabla 31)

Ancho banda $< 15 \mu\text{V}$	PEG	AEG
sin HIV grave y/o muerte	0	13(23,21%)
con HIV grave y/o muerte	3 (37,5%)	7(38,89%)

Tabla 31. Proporción de pacientes con AB muy deprimido en las primeras 12 horas de vida en función de la presencia de HIV grave y/o muerte en RNPT AEG y PEG.  $P<0.0001$

## 3.6 Parámetros aEEG en las primeras 72 horas de vida

### 3.6.1 Continuidad

En la tabla 32 se describe de manera detallada la distribución de los distintos parámetros que definen la continuidad del trazado de base, en los distintos intervalos estudiados, por EG y en función del posterior desarrollo de HIV grave y/o muerte. Dada la complejidad de la tabla vamos a realizar un análisis inicial de la evolución temporal de la continuidad y posteriormente por intervalos horarios, comparando los trazados de base en función de la presencia de HIV grave y/o muerte.

Sin HIV grave ni muerte					Con HIV grave y/o muerte			
12 h	24-26 SG (n= 14)	27-29 SG (n=29)	30-32 SG (n=23)	Total (n=66)	24-26 SG (n=13)	27-29 SG (n=8)	30-32 SG (n=5)	Total (n=26)
BV	1 (7,14)	2 (6,9)	0	<b>3 (4,55)</b>	3 (23,08)	0	1 (20)	<b>4 (15,38)</b>
DBV	11 (78,57)	13 (44,83)	3 (13,04)	<b>27 (40,91)</b>	9 (69,23)	5 (62,5)	0	<b>14 (53,85)</b>
DAV	2 (14,29)	14 (48,28)	17 (73,91)	<b>33 (50)</b>	1 (7,69)	3 (37,5)	2 (40)	<b>6 (23,08)</b>
C	0	0	3 (13,04)	<b>3 (4,55)</b>	0	0	2 (40)	<b>2 (7,69)</b>
24-48 h	24-26 SG (n= 11)	27-29 SG (n=23)	30-32 SG (n=20)	Total (n=54)	24-26 SG (n=8)	27-29 SG (n=7)	30-32 SG (n=5)	Total (n=20)
BV	1 (9,09)	1 (4,35)	0	<b>2 (3,7)</b>	1 (12,5)	1 (14,29)	0	<b>2 (10)</b>
DBV	5 (45,45)	15 (65,22)	3 (15)	<b>23 (42,59)</b>	6 (75)	3 (42,86)	1 (20)	<b>10 (50)</b>
DAV	5 (45,45)	7 (30,43)	13 (65)	<b>25 (46,3)</b>	1 (12,5)	3 (42,86)	2 (40)	<b>6 (30)</b>
C	0	0	4 (20)	<b>4 (7,41)</b>	0	0	2 (40)	<b>2 (10)</b>
72 h	24-26 SG (n= 7)	27-29 SG (n=8)	30-32 SG (n=14)	Total (n=29)	24-26 SG (n=5)	27-29 SG (n=7)	30-32 SG (n=5)	Total (n=17)
BV	0	0	0	<b>0</b>	0	3 (42,86)	0	<b>3 (17,65)</b>
DBV	3 (42,86)	4 (50)	1 (7,14)	<b>8 (27,59)</b>	4 (80)	1 (14,29)	0	<b>5 (29,41)</b>
DAV	4 (57,14)	4 (50)	7 (50)	<b>15 (51,72)</b>	1 (20)	3 (42,86)	3 (60)	<b>7 (41,18)</b>
C	0	0	6 (42,86)	<b>6 (20,69)</b>	0	0	2 (40)	<b>2 (11,76)</b>

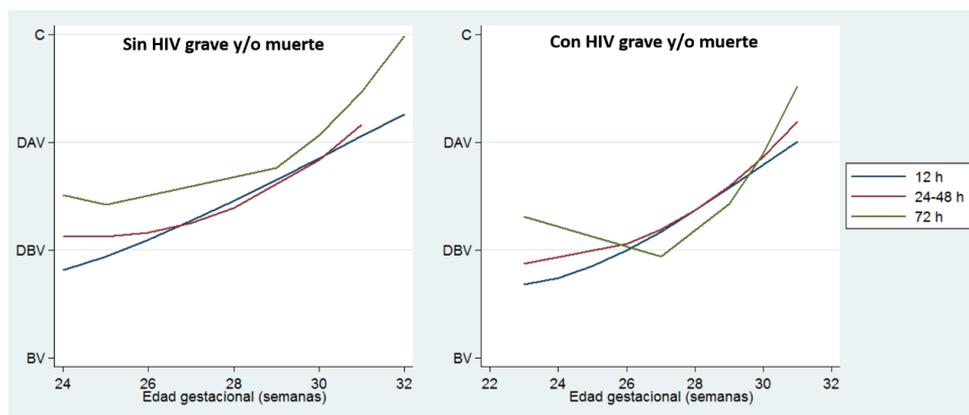
**Tabla 32. Continuidad en las primeras 72 horas de vida en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o exitus.**

Frecuencia (porcentaje, %). BV= bajo voltaje; DBV= discontinuo bajo voltaje. DAV= discontinuo alto voltaje; C= continuo. Frecuencias (porcentajes) de las categorías de continuidad del trazado aEEG. Se han resaltado en negrita las celdas cuya comparación para igual EG e intervalo horario es interesante respecto al desarrollo de HIV grave y/o muerte.

### a) Evolución temporal:

#### Valoración global

De manera global, se aprecia una evolución de la continuidad desde trazados más discontinuos en las primeras 12 horas de vida hacia trazados de mayor continuidad en los periodos de estudio sucesivos. Esta evolución es más evidente en la representación gráfica (Fig. 29), donde se aprecia la evolución hacia trazados de mayor continuidad a mayor EG y a mayor edad postnatal. En ausencia de HIV grave y/o muerte vemos cómo el registro a las 72 horas es más continuo que en los intervalos previos y como a partir de las 29 SG la relación entre la EG y la continuidad del trazado es más lineal.



**Figura 29. Trazados de base en función de la EG en las primeras 72 horas de vida.**

BV= bajo voltaje. DBV= discontinuo bajo voltaje. DAV= discontinuo alto voltaje. C: Continuo

En aquellos pacientes con HIV grave y/o muerte presentan una caída en la continuidad a las 72 horas. Vemos en la representación gráfica y en la tabla de datos, cómo la proporción de trazados más continuos disminuye y aumenta la proporción de trazado de BV/DBV en aquellos que desarrollan HIV grave y/o muerte.

De esta manera vemos, en aquellos RNPT que desarrollan HIV grave y/o fallecen, como patrón predominante a las 72:

- El DBV (4/5) en los pacientes de 23-26
- El BV en el caso de los RNPT de 27-29 (3 BV en 7 pacientes con HIV grave, frente a 0 BV en 8 pacientes con HIV grave).

### b) Valor pronóstico de la continuidad en las primeras 12 horas de vida:

12 h	Sin HIV grave ni muerte				Con HIV grave y/o muerte			
	24-26 SG (n=14)	27-29 SG (n=29)	30-32 SG (n=23)	Total (n=66)	24-26 SG (n=13)	27-29 SG (n=8)	30-32 SG (n=5)	Total (n=26)
BV	1 (7,14)	2 (6,9)	0	<b>3 (4,55)</b>	3 (23,08)	0	1 (20)	<b>4 (15,38)</b>
DBV	11 (78,57)	13 (44,83)	3 (13,04)	<b>27 (40,91)</b>	9 (69,23)	5 (62,5)	0	<b>14 (53,85)</b>
DAV	2 (14,29)	14 (48,28)	17 (73,91)	<b>33 (50)</b>	1 (7,69)	3 (37,5)	2 (40)	<b>6 (23,08)</b>
C	0	0	3 (13,04)	<b>3 (4,55)</b>	0	0	2 (40)	<b>2 (7,69)</b>

**Tabla 33. Continuidad en las primeras 12 horas de vida en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o exitus.**

Frecuencia (porcentaje, %). BV= bajo voltaje; DBV= discontinuo bajo voltaje. DAV= discontinuo alto voltaje; C= continuo. Se han resaltado en negrita las celdas cuya comparación para igual EG e intervalo horario es interesante respecto al desarrollo de HIV grave y/o muerte.

Si comparamos los trazados de base en las primeras 12 horas entre aquellos que desarrollan HIV grave y/o exitus (tabla 33), si bien no es posible inferir que las diferencias observadas sean aplicables a la población general, dado el pequeño tamaño muestral por grupos de EG, sigue siendo de interés el análisis descriptivo de los datos.

1. En el grupo de **24 a 26 SG** aquellos que desarrollan HIV grave y/o muerte presentan mayor proporción de trazado aEEG de **BV**: 3/13 frente a 1/14.

2. De la misma manera, la proporción **global** de trazados de **BV** se incrementa de 3/66 (4.5%) a 4/26 (15.38 %) en caso de HIV grave y/o muerte.
3. Aquellos pacientes con **27-29 SG** incrementan la proporción de trazados **DBV** en presencia de HIV grave y/o muerte de 13/29 (44.8%) a 5/8 (62.5%).
4. En el grupo de **30 a 32 SG** podemos ver cómo, en las primeras 12 horas en ausencia de HIV grave y/o muerte, el trazado predominante es el **DAV**, estando presente en 17 de 23 pacientes (73.9%). En aquellos que desarrollan HIV grave y/o muerte la frecuencia de trazado DAV cae a 2 de 5 pacientes (40%).
5. Esta diferencia en la frecuencia observada de trazado DAV se asocia de manera estadísticamente significativa si tenemos en cuenta el registro **DAV** de manera **global**. Éste pasa de 33/66 (50%) a 6/26 (23.08%) en aquellos sin y con HIV grave y/o muerte respectivamente ( $p=0.02$ ). De esta manera tener trazado DAV o C en las primeras 12 horas de vida supone un “factor protector” frente al riesgo de HIV grave y/o exitus, como lo demuestra su OR de 0.37 (IC 95% 0.14 a 0.97).

### BV y/o DBV

Agrupados los trazados de BV y DBV, aquellos pacientes con trazado de base de BV o DBV en las primeras 12 horas presentan significativamente mayor riesgo de **HIV grave** respecto a aquellos con trazado de base DAV/C.

Calculada la OR mediante modelo de regresión logística, tener un trazado BV o DBV en las primeras 12 horas de vida en RNPT MBP supone un riesgo 4.6 veces mayor de **HIV grave** (LR  $\chi^2(1) = 5.93$ ;  $p = 0.0149$ ; Pseudo  $R^2 = 0.0725$ ) y 2.7 veces mayor de **HIV grave y/o muerte** (LR  $\chi^2(1) = 4.32$ ;  $p = 0.0377$ ; Pseudo  $R^2 = 0.0394$ ) respecto a aquellos que tienen en las primeras 12 horas de vida un registro DAV (tablas 34, 35, 36 y 37).

aEEG 12 horas	HIV grave		
23-26 SG	No	Si	Total
DAV/CONT	41 (53,25)	3 (20)	44 (47,83)
BV/DBV	36 (46,75)	12 (80)	48 (52,17)
<b>Total</b>	<b>77 (100)</b>	<b>15 (100)</b>	<b>92 (100)</b>

Tabla 34. Trazados de base en las primeras 12 horas de vida en relación a la posterior presencia de HIV grave en RNPT MBP.

Los valores representan la frecuencia y (%)

HIV grave	Odds Ratio	Std. Err.	Z	P> z	IC 95%
<b>BV/DBV 12 horas de vida</b>	4.556	3.119.257	2.21	0.027	1.190449 17.43299

Tabla 35. Valores y parámetros de OR de HIV grave de aEEG de BV/DBV respecto a aEEG DAV/Continuo en las primeras 12 horas de vida en RNPT MBP.

Modelo de regresión logística binaria (n = 92; LR chi2 (1) =5.93; p= 0.0149; Pseudo R2= 0.0725).

aEEG 12 horas	HIV grave y / exitus		
23-26 SG	No	Sí	Total
BV/DBV	30 (45,45)	18 (69,23)	48 (52,17)
DAV/CONT	36 (54,55)	8 (30,77)	44 (47,83)
<b>Total</b>	<b>66 (100)</b>	<b>26 (100)</b>	<b>92 (100)</b>

Tabla 36. Trazados de base en las primeras 12 horas de vida en relación a la posterior presencia de HIV grave y/ exitus en RNPT MBP.

HIV grave/exi-tus	Odds Ra-tio	Std. Err.	Z	P> z	IC 95%
<b>BV/DBV</b>	2.7	1.327.309	2.02	0.043	1.030188 7.076379

Tabla 37. Valores y parámetros de OR de HIV grave y/o exitus de aEEG de BV/DBV respecto a aEEG DAV/Continuo en las primeras 12 horas de vida en RNPT MBP.

Modelo de regresión logística binaria (n= 92; LR  $\chi^2(1)= 4.32$ ;  $p= 0.0377$ ; Pseudo  $R^2=0.0394$ ).

### Bajo voltaje y HIV grave

El trazado aEEG de BV/DBV en las primeras 12 horas de vida adquiere especial relevancia en el grupo de 30 a 32 SG, donde la presencia de este tipo de trazado supone incrementar 16 veces el riesgo de HIV grave en el grupo de RNPT de 30-32 (n = 40; LR= 6.61;  $p = 0.01$ ; Pseudo $R^2 = 0.2193$ ) (tabla 38).

HIV grave en RNPT 30-32	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	IC 95%
<b>BV/DBV</b>	16	175.119	2,53	0,011	1.872773 136.6957

**Tabla 38. Valores y parámetros de OR de aEEG respecto a HIV grave en el grupo de RNPT de 30 a 32 SG.**

Modelo de regresión logística binaria (n = 40; LR  $\chi^2 (1)= 6.61$ ;  $p = 0.01$ ; Pseudo $R^2 = 0.2193$ ). Patrón de referencia: Patrón DAV y/o continuo. BV: bajo voltaje; DBV: discontinuo de bajo voltaje.

Este modelo tiene unos índices de validez y precisión diagnóstica aceptables en cuanto a sensibilidad y con mayor valor respecto a la especificidad y valor predictivo negativo (VPN) (tabla 39).

<b>Sensibilidad</b>	<b>60.00%</b>
<b>Especificidad</b>	<b>91.43%</b>
<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>50.00%</b>
<b>Valor predictivo negativo</b>	<b>94.12%</b>

**Tabla 39. Índices de validez y precisión diagnóstica de trazado aEEG BV/DBV en las primeras 12 horas de vida en RNPT 30-32 SG.**

### c) Valor pronóstico de la continuidad en las 24-48 horas de vida

24-48 h	Sin HIV grave ni muerte				Con HIV grave y/o muerte			
	24-26 SG (n= 11)	27-29 SG (n=23)	30-32 SG (n=20)	Total (n=54)	24-26 SG (n=8)	27-29 SG (n=7)	30-32 SG (n=5)	Total (n=20)
BV	1 (9,09)	1 (4.35)	0	<b>2 (3,7)</b>	1 (12,5)	1 (14,29)	0	<b>2 (10)</b>
DBV	5 (45,45)	15 (65,22)	3 (15)	<b>23 (42,59)</b>	6 (75)	3 (42,86)	1 (20)	<b>10 (50)</b>
DAV	5 (45,45)	7 (30,43)	13 (65)	<b>25 (46,3)</b>	1 (12,5)	3 (42,86)	2 (40)	<b>6 (30)</b>
C	0	0	4 (20)	<b>4 (7,41)</b>	0	0	2 (40)	<b>2 (10)</b>

**Tabla 40. Continuidad a las 24 -48 horas de vida en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o exitus.**

Frecuencia (porcentaje, %). BV= bajo voltaje; DBV= discontinuo bajo voltaje. DAV= discontinuo alto voltaje; C= continuo. Se han resaltado en negrita las celdas cuya comparación es de interés respecto al desarrollo de HIV grave y/o muerte.

Vemos como la proporción de trazados BV se incrementa de manera global (de un 3.7% a un 10%), y por grupos etarios, en aquellos RNPT que desarrollarán HIV grave y/o muerte, al igual que ocurre con los trazados DBV en el grupo de 24-26SG (que pasa de un 45% a una 75% en detrimento de trazados de mayor voltaje), pero el pequeño tamaño muestral de los grupos no permite analizar la significación de estas diferencias.

## d) Valor pronóstico de la continuidad a las 72 horas de vida

72 h	Sin HIV grave ni muerte				Con HIV grave y/o muerte			
	24-26 SG (n=7)	27-29 SG (n=8)	30-32 SG (n=14)	Total (n=29)	24-26 SG (n=5)	27-29 SG (n=7)	30-32 SG (n=5)	Total (n=17)
BV	0	0	0	0	0	3 (42,86)	0	3 (17,65)
DBV	3 (42,86)	4 (50)	1 (7,14)	8 (27,59)	4 (80)	1 (14,29)	0	5 (29,41)
DAV	4 (57,14)	4 (50)	7 (50)	15 (51,72)	1 (20)	3 (42,86)	3 (60)	7 (41,18)
C	0	0	6 (42,86)	6 (20,69)	0	0	2 (40)	2 (11,76)

**Tabla 41. Continuidad a las 72 horas de vida en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o exitus.**

Frecuencia (porcentaje, %). BV= bajo voltaje; DBV= discontinuo bajo voltaje. DAV= discontinuo alto voltaje; C= continuo. Se han resaltado en negrita las celdas cuya comparación para igual EG e intervalo horario es interesante respecto al desarrollo de HIV grave y/o muerte.

## e) Análisis global de los tres periodos de estudio

En aquellos pacientes que van a desarrollar HIV grave y/o exitus la presencia de trazado BV/DBV en las primeras 72 horas de vida se da con mayor frecuencia globalmente y en el grupo de menor EG (23 a 26 SG). En este grupo de RNPT el trazado aEEG BV/DBV es el trazado predominante, aún en ausencia de HIV grave y/o exitus, si bien la proporción de trazados BV/DBV es significativamente mayor en aquellos que desarrollarán HIV grave y/o exitus ( $p=0.001$ ) (tabla 42).

SG	Sin HIV grave y/o exitus				Con HIV grave y/o exitus			
	23-26 (n= 14)	27-29 (n=28)	30-32 (n=23)	Total (n=65)	23-26 (n=13)	27-29 (n=8)	30-32 (n=5)	Total (n=26)
BV/ DBV	12 (85,7)	16 (57,1)	4 (17,4)	32 (49,2)	12 (92,3)	5 (62,5)	1 (20)	18 (69,2)
DAV/C	2 (14,3)	12 (42,9)	19 (82,6)	33 (50,8)	1 (7,7)	3 (37,5)	4 (80)	8 (30,8)

**Tabla 42. Trazados BV/DBV en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o exitus en todo el periodo de estudio.**

Frecuencia (porcentaje, %). BV= bajo voltaje; DBV= discontinuo bajo voltaje. DAV= discontinuo alto voltaje; C= continuo.

Aquellos RNPT de 23-26 SG, que desarrollan HIV grave y/o exitus tienen trazados BV/DBV en las primeras 72 horas en un 92% de los casos, lo que supone una OR para este tipo de trazado de 24 (OR=24 IC95% 1.03- 560.18), mientras que en aquellos sin HIV grave y/o exitus la OR de trazado BV/DBV para este grupo etario es de 15 (OR 15 IC95% 2.26- 99.64). La diferencia entre ambas OR es de 9. Esto hace que la presencia de este trazado en los RNPT de 23 a 26 SG tenga los índices de precisión diagnóstica reflejados en la tabla 43.

Sensibilidad	66.67%
Especificidad	87.50%
VPP	92.31%
VPN	53.85%

**Tabla 43. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de registro aEEG de BV o DBV en las primeras 72 horas de vida en pacientes de 23-26 respecto al desarrollo de HIV grave/ exitus.**

VPP (valor predictivo positivo); VPN (valor predictivo negativo)

### 3.6.2 Amplitud de margen inferior

En la tabla 44 se describe de manera detallada la distribución de las distintas categorías en las que se clasifica la AMI, en cada intervalo estudiado, por EG y en función del desarrollo de HIV grave y/o muerte. Dada la complejidad de la tabla vamos a realizar un análisis inicial de la evolución temporal de la AMI y posteriormente por intervalos horarios, comparando la AMI en función de la presencia de HIV grave y/o muerte.

	Sin HIV grave y/o exitus				Con HIV grave y/o exitus			
AMI	23-26	27-29	30-32	Total	23-26	27-29	30-32	Total
12 h	(n=14)	(n=29)	(n=14)	(n=66)	(n=13)	(n=8)	(n=5)	(n=26)
< 3 $\mu$ V	7 (50)	8 (27,59)	3 (13,04)	<b>18</b> <b>(27,27)</b>	10 (76,92)	2 (25)	1 (20)	<b>13</b> <b>(50)</b>
3-5 $\mu$ V	7 (50)	20 (68,97)	17 (73,91)	<b>44</b> <b>(66,67)</b>	3 (23,08)	6 (75)	2 (40)	<b>11</b> <b>(42,31)</b>
>5 $\mu$ V	0	1 (3,45)	3 (13,04)	<b>4 (6,06)</b>	0	0	2 (40)	<b>2</b> <b>(7,69)</b>
AMI	23-26	27-29	30-32	Total	23-26	27-29	30-32	Total
24-48 h	(n=11)	(n=23)	(n=20)	(n=54)	(n=8)	(n=7)	(n=5)	(n=20)
< 3 $\mu$ V	3 (27,27)	5 (21,74)	3 (15)	<b>11</b> <b>(20,37)</b>	2 (25)	3 (42,86)	0	<b>5</b> <b>(25)</b>
3-5 $\mu$ V	8 (72,73)	26 (78,26)	12 (60)	<b>38</b> <b>(70,37)</b>	6 (75)	4 (57,14)	3 (60)	<b>13</b> <b>(65)</b>
>5 $\mu$ V	0	0	5 (25)	<b>5 (9,26)</b>	0	0	2 (40)	<b>2 (10)</b>
AMI	23-26	27-29	30-32	Total	23-26	27-29	30-32	Total
72 h	(n=7)	(n=8)	(n=14)	(n=29)	(n=5)	(n=7)	(n=5)	(n=17)
< 3 $\mu$ V	1 (14,29)	1 (12,5)	1 (7,14)	<b>3</b> <b>(10,34)</b>	1 (20)	3 (42,86)	0	<b>4</b> <b>(23,53)</b>
3-5 $\mu$ V	6 (85,71)	7 (87,5)	6 (42,86)	<b>19</b> <b>(65,52)</b>	4 (80)	4 (57,14)	3 (60)	<b>11</b> <b>(64,71)</b>
>5 $\mu$ V	0	0	7 (50)	<b>7</b> <b>(24,14)</b>	0	0	2 (40)	<b>2</b> <b>(11,76)</b>

Tabla 44. AMI por intervalos horarios en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o exitus. (< 3  $\mu$ V: depresión grave del margen inferior; 3-5 $\mu$ V: depresión moderada; >5 $\mu$ V: AMI elevada)

### a) Evolución temporal:

#### Valoración global

De manera global en los tres periodos de estudio, encontramos una mayor AMI a mayor EG en las primeras 72 horas, y además también se incrementa a mayor edad postnatal (Fig. 30).

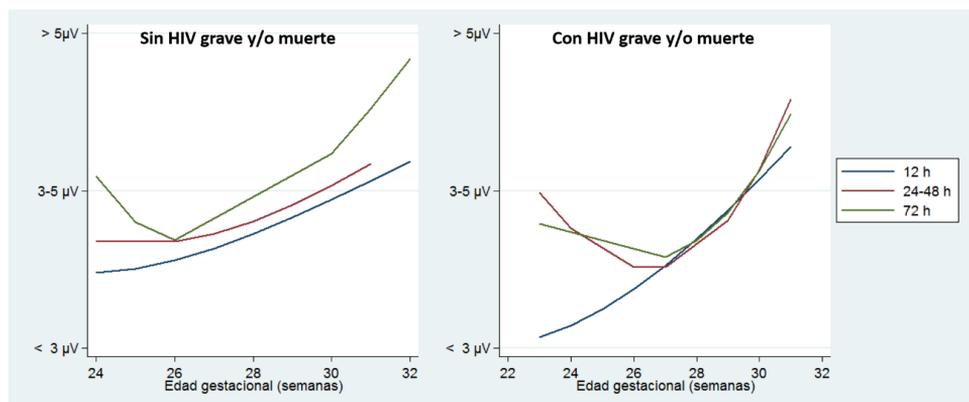


Figura 30. Representación gráfica de la evolución de la amplitud del margen inferior en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o muerte.

*Descripción de la AMI en ausencia de HIV grave y/muerte en las primeras 12 horas de vida*

AMI 12 h	Edad gestacional (SG)			Total (n=66)
	23-26 (n=14)	27-29 (n=29)	30-32 (n=14)	
< 3 µV	7 (50)	8 (27.59)	3 (13.04)	18 (27,27)
3-5µV	7 (50)	20 (68.97)	17 (73.91)	44 (66,67)
>5µV	0	1 (3.45)	3 (13.04)	4 (6,06)

Tabla 45. AMI en ausencia de HIV grave y/muerte en las primeras 12 horas de vida. (< 3 µV: depresión grave del margen inferior; 3-5µV: depresión moderada; >5µV: AMI elevada)

Analizada en función de las categorías de la variable (depresión grave del margen inferior, depresión moderada, AMI elevada), en ausencia de HIV grave y/o muerte, la distribución de la AMI en las primeras 12 horas de vida por grupos de EG, cabe destacar<sup>1</sup> (tabla 45):

- En RNPT de 23-26 SG : el 50% de los pacientes tiene depresión grave y el otro 50% depresión moderada. Ninguno del grupo de 24-26 SG tiene AMI elevada.
- En RNPT de 27-29 SG encontramos que en las primeras 12 horas de vida la AMI predominante es la depresión moderada (69 %).
- En RNPT 30-32 SG la depresión moderada sigue siendo la más frecuente si bien aumenta la proporción de pacientes con AMI elevada, siendo del 13.04%, mientras que es de 3.5% en el grupo de 27 a 29 SG.

*Descripción de la AMI en ausencia de HIV grave y/muerte en las primeras 24-48 horas de vida*

AMI 24-48 h	Edad gestacional (SG)			Total (n=54)
	23-26 SG (n=11)	27-29 SG (n=23)	30-32 SG (n=20)	
< 3 $\mu$ V	3 (27,27)	5 (21,74)	3 (15)	11 (20,37)
3-5 $\mu$ V	8 (72,73)	26 (78,26)	12 (60)	38 (70,37)
>5 $\mu$ V	0	0	5 (25)	5 (9,26)

**Tabla 46. AMI en ausencia de HIV grave y/muerte a las 24-48 horas de vida.**

(< 3  $\mu$ V: depresión grave del margen inferior; 3-5 $\mu$ V: depresión moderada; >5 $\mu$ V: AMI elevada)

<sup>1</sup> En el análisis descriptivo realizado no se ha podido demostrar, por el tamaño muestral que la diferencias observadas en la AMI en los distintos intervalos horarios tenga significación estadística

La AMI a las 24 a 48 horas también muestra mayor amplitud a mayor EG, como apreciábamos a las 12 horas. La diferencia radica en la menor proporción de pacientes de 23 a 26 SG con depresión grave, que a las 12 horas era del 50% y a las 24-48 horas es del 27% (diferencia no significativa). También observamos una mayor proporción de AMI elevada en aquellos de 30-32 SG (tabla 46).

*Descripción de la AMI en ausencia de HIV grave y/muerte en las primeras 72 horas de vida*

AMI 72 h	Edad gestacional (SG)			Total (n=29)
	23-26 SG (n=7)	27-29 SG (n=8)	30-32 SG (n=14)	
< 3 $\mu$ V	1 (14,29)	1 (12,5)	1 (7,14)	3 (10,34)
3-5 $\mu$ V	6 (85,71)	7 (87,5)	6 (42,86)	19 (65,52)
>5 $\mu$ V	0	0	7 (50)	7 (24,14)

**Tabla 47. AMI en ausencia de HIV grave y/muerte a las 72 horas de vida.**

(< 3  $\mu$ V: depresión grave del margen inferior; 3-5 $\mu$ V: depresión moderada; >5 $\mu$ V: AMI elevada)

A las 72 horas de vida sólo 1 paciente de cada grupo etario, en total 3 pacientes de 29 (10%) tienen depresión grave de AMI en ausencia de HIV grave y/o exitus y la proporción de AMI elevada aumenta en aquellos RNPT de 30 a 32 SG, en los que, recordemos, en las primeras 12 horas de vida era de un 13 %, a las 24-48 h de 25% y a las 72 horas de vida es de 50% (esta tendencia tampoco alcanza significación estadística)(tabla 47).

Valor pronóstico del AMI en las primeras 12 horas de vida

AMI 12 h	Sin HIV grave y/o exitus				Con HIV grave y/o exitus			
	23-26 SG (n=14)	27-29 SG (n=29)	30-32 SG (n=23)	Total (n=66)	23-26 SG (n=13)	27-29 SG (n=8)	30-32 SG (n=5)	Total (n=26)
< 3 $\mu$ V	7 (50)	8 (27.59)	3 (13.04)	18 (27,27)	10 (76,92)	2 (25)	1 (20)	13 (50)
3-5 $\mu$ V	7 (50)	20 (68.97)	17 (73.91)	44 (66,67)	3 (23,08)	6 (75)	2 (40)	11 (42,31)
>5 $\mu$ V	0	1 (3.45)	3 (13.04)	4 (6,06)	0	0	2 (40)	2 (7,69)

Tabla 48. AMI a las 12 horas de vida en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o exitus.

En las primeras 12 horas de vida encontramos una diferencia (no significativa) en la proporción de trazados con depresión grave de la AMI de manera global y en los grupos de 23 a 26 SG y 30-32 SG, con mayor depresión de la AMI en aquellos que desarrollan HIV grave y/o exitus (tabla 48).

Valor pronóstico del AMI a las 24-48 horas de vida

AMI 24-48 h	Sin HIV grave y/o exitus				Con HIV grave y/o exitus			
	23-26 SG (n=11)	27-29 SG (n=23)	30-32 SG (n=20)	Total (n=54)	23-26 SG (n=8)	27-29 SG (n=7)	30-32 SG (n=5)	Total (n=20)
< 3 $\mu$ V	3 (27,27)	5 (21,74)	3 (15)	11 (20,37)	2 (25)	3 (42,86)	0	5 (25)
3-5 $\mu$ V	8 (72,73)	26 (78,26)	12 (60)	38 (70,37)	6 (75)	4 (57,14)	3 (60)	13 (65)
>5 $\mu$ V	0	0	5 (25)	5 (9,26)	0	0	2 (40)	2 (10)

Tabla 49. AMI a las 24-48 horas de vida en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o exitus.

A las 24-48 horas de vida observamos una diferencia (no significativa) en la proporción de trazados con depresión grave de la AMI en el grupo de 27-29 SG,

con mayor depresión de la AMI en aquellos que desarrollan HIV grave y/o exitus (tabla 49).

Valor pronóstico del AMI a las 72 horas de vida

AMI 72 h	Sin HIV grave y/o exitus				Con HIV grave y/o exitus			
	23-26 (n=7)	27-29 (n=8)	30-32 (n=14)	Total (n=29)	23-26 (n=5)	27-29 (n=7)	30-32 (n=5)	Total (n=17)
< 3 $\mu$ V	1 (14,29)	1 (12,5)	1 (7,14)	3 (10,34)	1 (20)	3 (42,86)	0	4 (23,53)
3-5 $\mu$ V	6 (85,71)	7 (87,5)	6 (42,86)	19 (65,52)	4 (80)	4 (57,14)	3 (60)	11 (64,71)
>5 $\mu$ V	0	0	7 (50)	7 (24,14)	0	0	2 (40)	2 (11,76)

Tabla 50. AMI a las 72 horas de vida en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o exitus

A las 72 horas de vida vemos, de nuevo, una diferencia (no significativa) en la proporción de trazados con depresión severa de la AMI en el grupo de 27-29 SG, con mayor depresión de la AMI en aquellos que desarrollan HIV grave y/o exitus (tabla 50).

Análisis global de AMI en las 72 horas de vida.

Analizadas las distintas categorías de clasificación de la AMI en función del intervalo horario y de la EG, y explorada su relación con el pronóstico neurológico, encontramos una mayor proporción de trazados con depresión grave de AMI en uno o más de los intervalos estudiados en aquellos que desarrollan HIV grave y/o exitus. Si bien esta relación no alcanza relación significación estadística (test Chi2,  $p=0.045$ ) (tabla 51).

AMI en las primeras 72 h	HIV grave y/o exitus		Total
	No	Sí	
Depresión grave (< 3 $\mu$ V)	23 (34,85)	15 (57,69)	38 (41,3)
Otro	43 (65,15)	11 (42,31)	54 (58.7)
	66 (100)	26 (100)	92 (100)

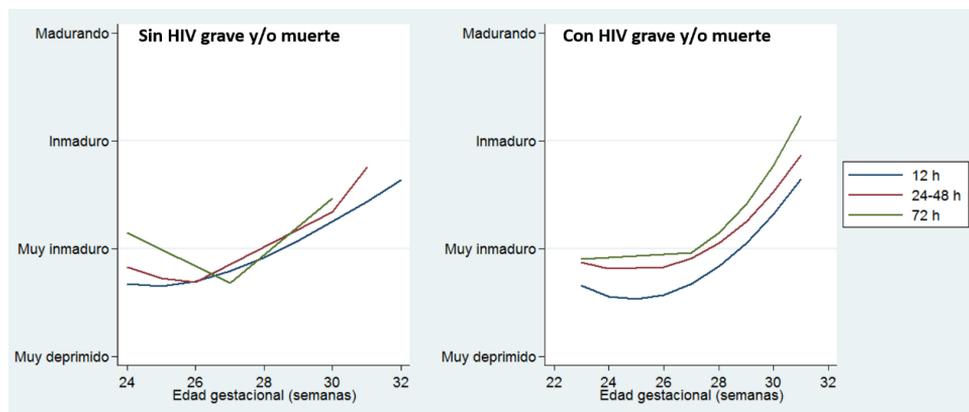
Tabla 51. Depresión grave de AMI respecto a otra categoría de AMI en las primeras 72 horas de vida en función de la presencia de HIV grave y/o exitus

### 3.6.3 Ancho de banda:

De manera global el ancho de banda (AB) pasa de un patrón muy deprimido en los RNPT de 24 SG, a un patrón prácticamente maduro en aquellos de 32 SG. En la figura 31 y tabla 52 se puede ver la evolución del ancho de banda en función de la EG y los intervalos horarios en función de la presencia de HIV grave.

	Sin HIV grave y/o muerte				Con HIV grave y/o muerte			
12 h	23-26 (n=14)	27-29 (n=29)	30-32 (n=23)	Total (n=66)	23-26 (n=13)	27-29 (n=8)	30-32 (n=5)	Total (n=26)
Muy deprimido	5 (35,71)	7 (24,14)	1 (4,35)	<b>13</b> <b>(19,7)</b>	7 (53,9)	2 (25)	1 (20)	<b>10</b> <b>(38,5)</b>
Muy inmaduro	9 (64,29)	18 (62,07)	15 (65,22)	<b>42</b> <b>(63,6)</b>	5 (38,5)	5 (62,5)	1 (20)	<b>11</b> <b>(42,3)</b>
Inmaduro	0	3 (10,34)	4 (17,39)	<b>7</b> <b>(10,6)</b>	1 (7,7)	1 (12,5)	2 (40)	<b>4</b> <b>(15,4)</b>
Madurando	0	1 (3,45)	3 (13,04)	<b>4</b> <b>(6,06)</b>	0	0	1 (20)	<b>1</b> <b>(3,9)</b>
24-48 h	23-26 (n=11)	27-29 (n=23)	30-32 (n=20)	Total (n=54)	23-26 (n=8)	27-29 (n=7)	30-32 (n=5)	Total (n=20)
Muy deprimido	2 (18,18)	5 (21,74)	1 (5)	<b>8</b> <b>(14,8)</b>	1 (12,5)	2 (28,6)	0	<b>3</b> <b>(15)</b>
Muy inmaduro	9 (81,82)	18 (78,26)	9 (45)	<b>36</b> <b>(66,7)</b>	7 (87,5)	3 (42,86)	2 (40)	<b>12</b> <b>(60)</b>
Inmaduro			7 (35)	<b>7</b> <b>(13)</b>	0	2 (28,6)	2 (40)	<b>4</b> <b>(20)</b>
Madurando			3 (15)	<b>3</b> <b>(5,6)</b>	0	0	1 (20)	<b>1</b> <b>(5)</b>
72 h	24-26 (n=7)	27-29 (n=8)	30-32 (n=14)	Total (n=29)	23-26 (n=5)	27-29 (n=7)	30-32 (n=5)	Total (n=17)
Muy deprimido	1 (14,29)	1 (12,5)	1 (7,14)	<b>3</b> <b>(10,3)</b>	1 (20)	3 (42,9)	0	<b>4</b>
Muy inmaduro	6 (85,71)	6 (75)	5 (35,71)	<b>17</b> <b>(58,6)</b>	3 (60)	2 (28,6)	1 (20)	<b>6</b> <b>(35,3)</b>
Inmaduro		1 (12,5)	4 (28,57)	<b>5</b> <b>(17,2)</b>	1 (20)	1 (14,3)	2 (40)	<b>4</b> <b>(23,5)</b>
Madurando			3 (21,43)	<b>3</b> <b>(10,3)</b>	0	1 (14,3)	2 (40)	<b>3</b> <b>(17,7)</b>
Maduro			1 (7,14)	<b>1</b> <b>(3,5)</b>	0	0	0	<b>0</b>

Tabla 52. AB en las 72 horas de vida en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o exitus.



**Figura 31.** Representación gráfica de la evolución del ancho de banda en función de la EG y la presencia de HIV grave y/o muerte

De manera global encontramos una mayor proporción de AB muy deprimido en las primeras 12 horas de vida en los RNPT que desarrollan HIV grave y/o exitus (tabla 53), si bien esta relación no alcanza asociación estadísticamente significativa por muy poco ( $p = 0,061$ ). No se ha encontrado diferencias relevantes entre grupos de EG ni en los distintos intervalos horarios respecto al riesgo de HIV grave y/o muerte.

Ancho Banda 12h	HIV grave y/o exitus			p
	No	Sí	Total	
<b>Muy deprimido</b>	13 (19,7)	10 (38,46)	23 (25)	p=0.061 (NS)
<b>Otro</b>	53 (80,3)	16 (61,54)	69 (75)	
<b>Total</b>	66 (100)	26 (100)	92 (100)	

**Tabla 53.** Comparación del AB muy deprimido respecto a otro tipo de ancho de banda en las primeras 12 horas de vida respecto a la HIV grave y/o exitus.

Pearson  $\chi^2(1) = 3.5027$  Pr = 0.061 (NS= no significativo)

### 3.6.4 Ciclos sueño vigilia:

En aquellos RNPT sin HIV grave y/o muerte se aprecia una evolución hacia CSV más maduros a mayor EG así como a mayor edad postnatal (ver fig. 32). En aquellos que presentan HIV grave y/o exitus según vemos en la gráfica y posteriormente analizamos hay una mayor repercusión en la pérdida de CSV a las 72 horas de vida.

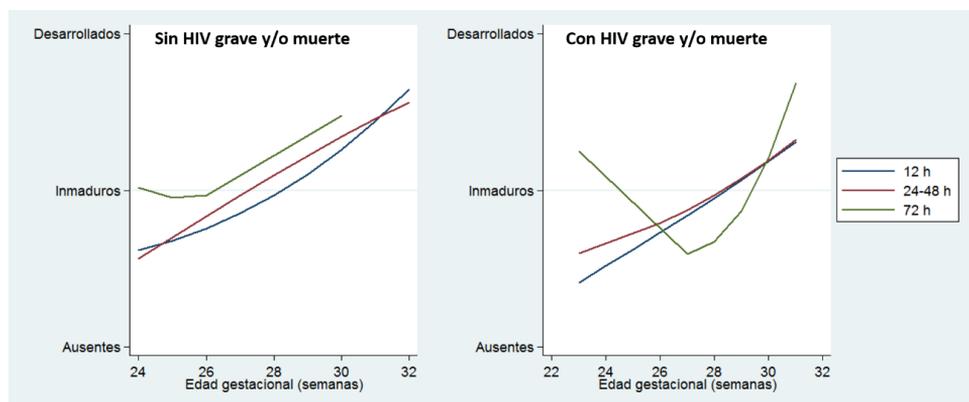


Figura 32. Representación gráfica de la evolución de los ciclos sueño vigilia en función de la EG, los intervalos horarios y la presencia de HIV grave y/o muerte.

#### a) Evolución de los ciclos sueño vigilia en las primeras 72 horas por EG

Dado el interés de los ciclos sueño vigilia como parámetro de maduración se ha explorado la evolución temporal por EG agrupada en ausencia de HIV grave y/o muerte.

De interés descriptivo, aunque sin potencia estadística dado el tamaño muestral cabe destacar (tabla 54):

- En aquellos RNPT de 24 a 26 SG a mayor edad postnatal mayor proporción de CSV inmaduros y de CSV desarrollados, con un descenso en la proporción de CSV ausentes a las 72 horas de vida (Ver fig. 33).

Sin HIV grave y/o muerte				
Primeras 12 h	23-26 (n=14)	27-29 (n=29)	30-32 (n=23)	Total (n=66)
Ausencia de CSV	6 (42,86)	2 (6,9)	1 (4,35)	9 (13,64)
CSV inmaduros	7 (50)	26 (89,66)	11 (47,83)	44 (66,67)
CSV desarrollados	1 (7,14)	1 (3,45)	11 (47,83)	13 (19,7)
24-48 h	23-26 (n=11)	27-29 (n=23)	30-32 (n=20)	Total (n=54)
Ausencia de CSV	4 (36,36)	3 (13)	2 (10)	8 (14,81)
CSV inmaduros	6 (54,55)	16 (70)	6 (30)	31 (57,41)
CSV desarrollados	1 (9,09)	4 (17)	12 (60)	15 (27,78)
72 h	23-26 (n=7)	27-29 (n=8)	30-32 (n=14)	Total (n=29)
Ausencia de CSV	1 (14,29)	1(12,5)	1 (7,14)	2 (6,9)
CSV inmaduros	5 (71,43)	5 (62,5)	2 (14,29)	15 (51,72)
CSV desarrollados	1 (14,29)	2(25)	11 (78,57)	12 (41,38)

Tabla 54. CSV en las primeras 72 horas de vida en función de la EG en ausencia de HIV grave y/o muerte.

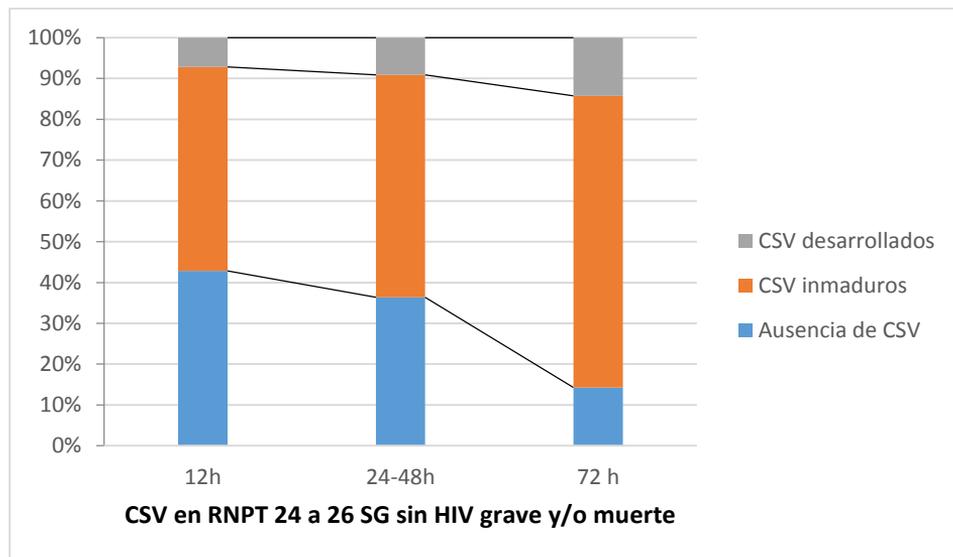
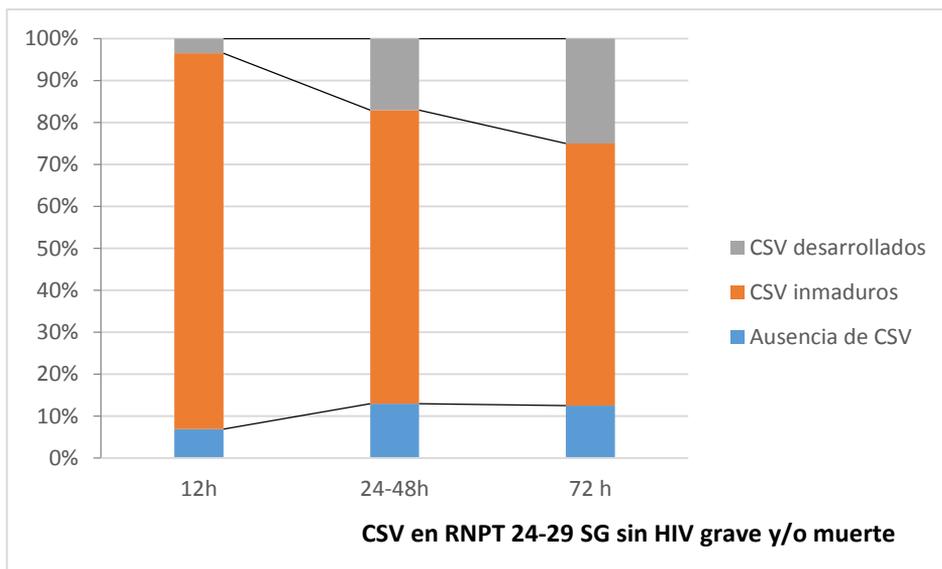


Figura 33. Representación gráfica de la proporción (%) de los distintos patrones CSV en RNPT de 24 A 26 sin HIV grave y/o exitus

- En el grupo de RNPT de 27 a 29 SG se pone aún más de manifiesto la mayor proporción de pacientes que presentan CSV desarrollados a las 72 horas de vida (ver fig. 34).



**Figura 34.** Representación gráfica de la proporción (%) de los distintos patrones CSV en RNPT de 27 a 29 sin HIV grave y/o exitus

- En el grupo de RNPT de 30 a 32 SG la proporción de CSV desarrollados es mayor que en otros grupos etarios desde las primeras 12 horas de vida y a las 72 horas de vida, la presencia de CSV llega al 70 % de aquellos sin HIV grave ni muerte (Fig. 35).

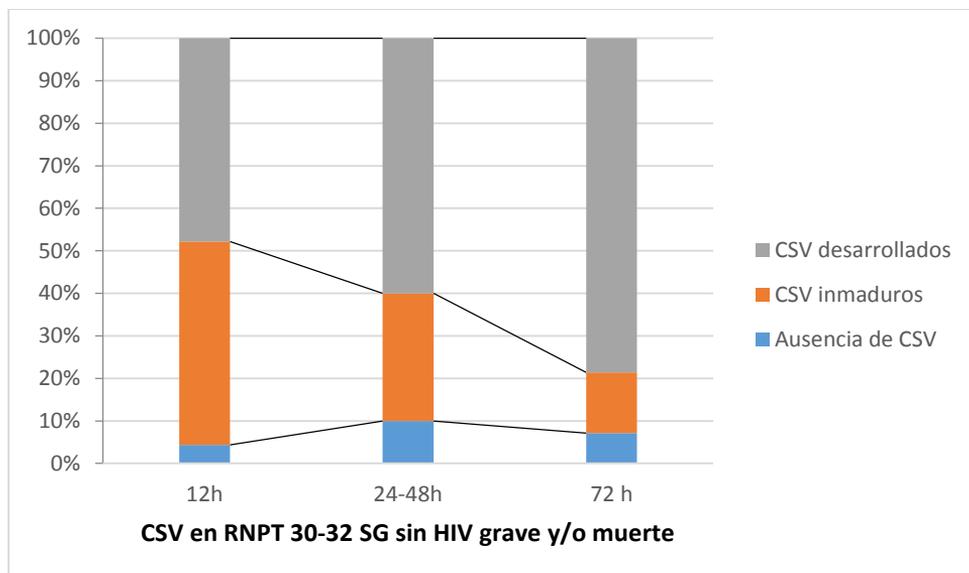


Figura 35. Representación gráfica de la proporción (%) de los distintos patrones CSV en RNPT de 30 a 32 sin HIV grave y/o exitus

### b) Ausencia de CSV y pronóstico:

Aquellos RNPT que presentan ausencia de CSV en las primeras 72 horas tienen mayor riesgo de HIV grave, muerte y el pronóstico combinado HIV grave y/o muerte (Fig. 36). Analizado mediante regresión logística binaria se obtiene un modelo significativo respecto a los tres pronósticos mencionados con las siguientes OR (tabla 55).

	OR de ausencia CSV		
	OR	IC 95%	p
HIV grave	4	1.3 a 12.7	0.02
Muerte	3,4	1.2 – 9.5	0.02
HIV grave y/o muerte	3,4	1.3 a 9.3	0.01

Tabla 55. OR de CSV ausentes en las primeras 72 horas de vida respecto a HIV grave, muerte y HIV grave y/o muerte.

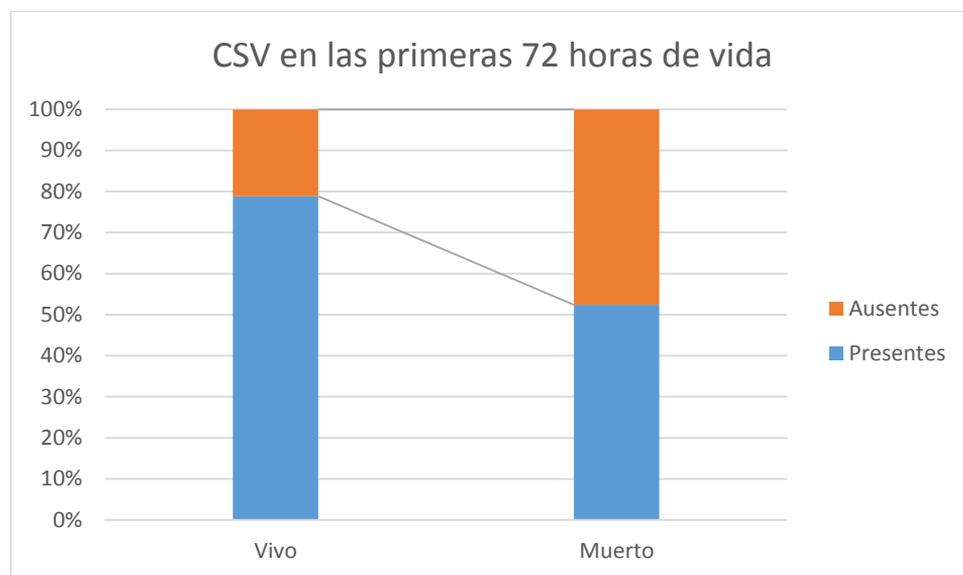


Figura 36. CSV ausentes respecto a otras categorías de CSV en RNPT en las primeras 72 horas de vida que fallecen

### III.B Análisis multivariante

Teniendo en cuenta las distintas variables perinatales que en estudios anteriores han demostrado ser predictivos de morbilidad, y los parámetros aEEG más relevantes en el estudio bivariante, se ha realizado un estudio de regresión logística multivariante con objeto de obtener un modelo predictivo de HIV grave y/o muerte.

#### III.B.1 Selección del mejor modelo

Se ha realizado el método de todas las posibles ecuaciones incluyendo como variables perinatales: edad gestacional, peso RN (PesoRn), Apgar 5 minutos, CRIB, necesidad de ventilación mecánica (VMC), necesidad de soporte vasoactivo (INOTR) presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica

(PAD), escala SNAPPE-II, continuidad en las primeras 12 h de vida (como variable dicotómica: C/DAV vs DBV/BV). Se ha realizado un estudio que incluye sólo modelos jerárquicos en los que se mantiene fija la variable continuidad en las primeras 12 horas de vida, y se ha comprobado la ausencia de confusión e interacción de las variables predictoras.

Los modelos obtenidos mediante este procedimiento se han ordenado de menor a mayor en función del índice de información de Akaike (AIC) y del criterio de información bayesiana o criterio de Schwarz (BIC). Estos índices de bondad de ajuste son útiles en modelos no lineales y tienen la ventaja de tener en cuenta el número de parámetros del modelo. En AIC y BIC, un mayor valor indica un peor ajuste, por tanto el mejor modelo es el que tenga valores menores.

Se han eliminado aquellos con sensibilidad y/ o especificidad menor o igual al 50% y aquellos modelos con mal ajuste según Hosmer-Lemeshow (con el valor  $p$  del estadístico de ajuste de Hosmer-Lemeshow ( $p_{fitHL}$ )  $< 0,05$ )<sup>2</sup>

Así los 10 mejores modelos jerárquicos predictivos de HIV grave y/o exitus son los expuestos en la tabla 56, cuyo área bajo la curva (AUC) mínima es de 0.796 y máxima es de 0.849. De ellos elegiríamos como mejor modelo predictivo, dada la sensibilidad y especificidad calculada, aquel que incluye el peso de recién nacidos, CRIB y la continuidad en las primeras 12 horas de vida.

---

<sup>2</sup> La prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow se utiliza para realizar la calibración del modelo: valora la concordancia entre las probabilidades observadas en la muestra y las predichas por el modelo.

Variables	AIC	BIC	AUC	Se	Sp	_2II	pfitHL
Peso RN+ CRIB+ Continuidad 12h	44,8	51,5	0,815	66,7	88,9	36,8	0,26
Peso RN+ Apgar 5'+ PAS+ SNAP+ Continuidad 12h	45,1	55,1	0,846	58,3	88,9	33,1	0,404
Peso RN + Apgar5 + PAD + SNAP + Continuidad 12h	45,3	55,3	0,849	58,3	88,9	33,3	0,299
Apgar5+ CRIB+ Continuidad 12h	45,6	52,3	0,815	58,3	88,9	37,6	0,415
CRIB+ PAS+ Continuidad 12h	45,6	52,3	0,807	58,3	81,5	37,6	0,333
Peso RN+ Apgar5+ CRIB+ SNAP+ Continuidad 12h	45,8	55,8	0,846	58,3	92,6	33,8	0,432
Peso RN+ CRIB+ Inotrópicos+ Continuidad 12h	45,8	54,1	0,818	58,3	88,9	35,8	0,206
Peso RN+ SNAP+ Continuidad 12h	45,8	52,5	0,796	58,3	92,6	37,8	0,352
PesoRN + CRIB PAD + Continuidad 12h	46	54,4	0,836	58,3	85,2	36	0,211
EG + Peso RN+ Apgar5 + SNAP + Continuidad 12h	46,1	56	0,84	58,3	92,6	34,1	0,465

Tabla 56. Modelos de regresión logística ordenados por índice de información de Akaike (AIC)

Atendiendo a los cuatro mejores modelos jerárquicos podemos ver en la tabla 57 un resumen de los índices de precisión y validez diagnóstica y en la figura 37 la curva ROC de cada uno de estos modelos.

Variables	Se	Sp	VPP	VPN	AUC
Peso Rn + CRIB + Continuidad 12 h	66,7	88,9	66,7	79,2	0,815
PesoRn + Apgar5 +CRIB+ SNAP+ Continuidad 12 h	58,3	92,6	68,8	81,3	0,846
Peso Rn+ Apgar 5`+PAS+SNAP+ Continuidad 12 h	58,3	88,9	70,0	82,8	0,846
Peso Rn+ Apgar 5`+PAD+SNAP+ Continuidad 12 h	58,3	88,9	70,0	82,8	0,849

Tabla 57. Índices de precisión y validez diagnóstica. *Se*=sensibilidad, *Sp*=especificidad; *VPP*= valor predictivo positivo; *VPN*= valor predictivo negativo. *AUC*: área bajo la curva

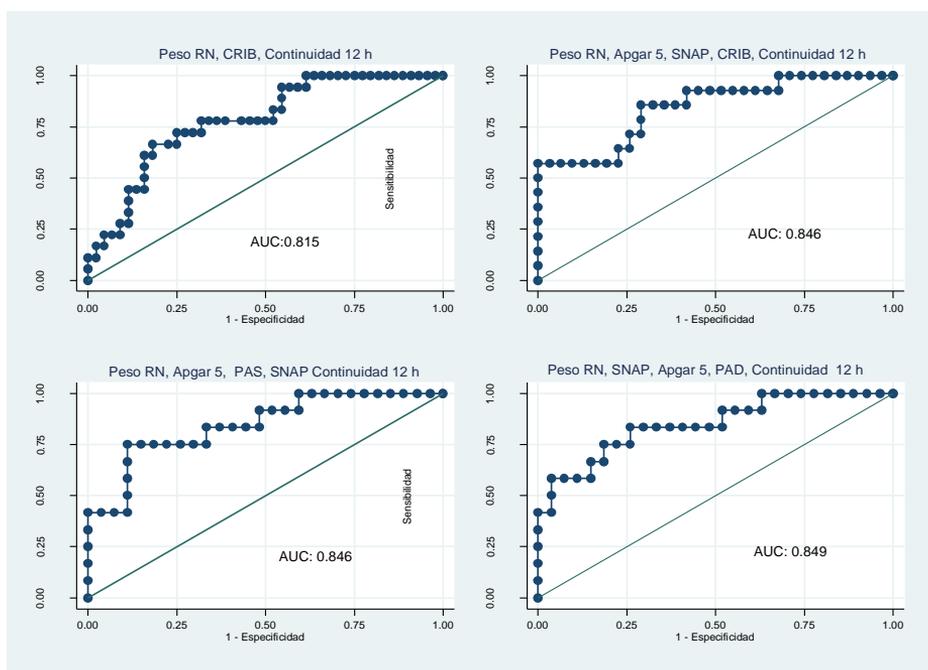


Figura 37. Curvas ROC de los 4 mejores modelos predictivos. *AUC*= área bajo la curva

### III.B.2 Análisis e interpretación del modelo seleccionado

La ecuación del modelo estimado (que incluye el peso RN, puntuación CRIB y la presencia de trazado aEEG BV/DBV en las primeras 12 horas) que predice el valor del logaritmo de la odds de RNPT con HIV grave y/o exitus es la siguiente:

$$\ln O_{\text{HIVgrave\_exitus}} = -0.7418 - 0.0011 * \text{PesoRN} + 0.199708 * \text{CRIB} - 0.1494588 * \text{Continuidad}$$

Significación global del modelo: puesto que el modelo ha sido estimado por el método de la máxima verosimilitud su significación global, es decir la significación global del conjunto de variables predictoras incluidas, se efectúa con la prueba de la razón de verosimilitud. En el modelo estimado: LR chi2 (3) = 13.31,  $p = 0.004$ .

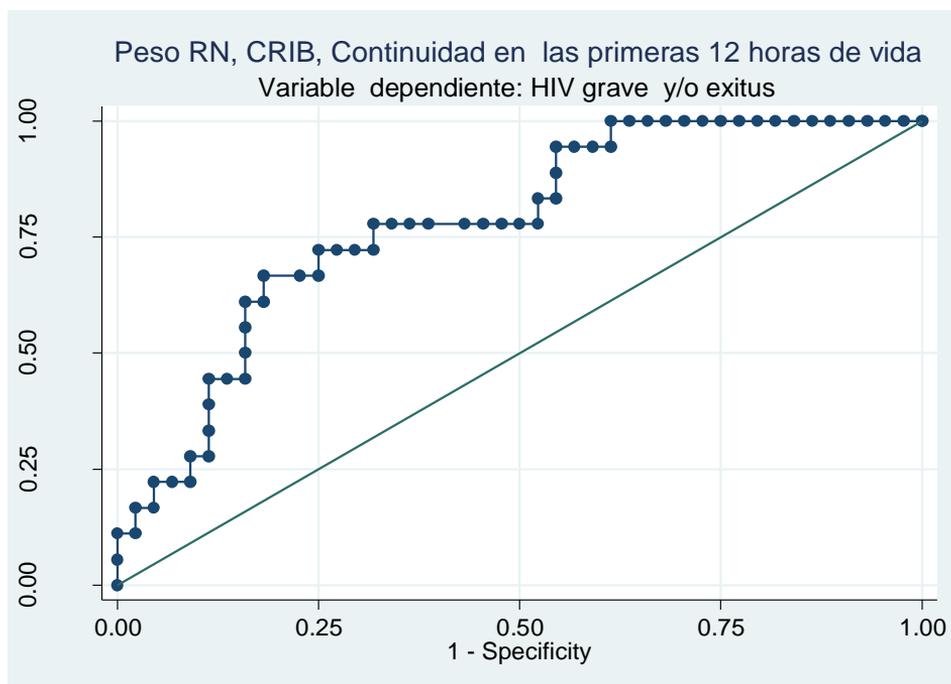


Figura 38. Curva ROC del modelo seleccionado que incluye como variables predictoras de HIV grave y/o muerte peso RN, puntuación CRIB y la presencia de trazado aEEG BV/DBV en las primeras 12 horas.

### III.B.3 Predicciones con el modelo seleccionado

La aplicación clínica, que es el objetivo de la realización de este modelo de regresión logística, es obtener un modelo predictivo, de tal manera que podamos hacer predicciones del riesgo de HIV grave y/o muerte en función de una determinada combinación de valores de las variables predictoras incluidas (peso RN, puntuación CRIB y la presencia de trazado aEEG BV/DBV en las primeras 12 horas).

Realizado este cálculo de predicciones (denominadas índices pronósticos) se presenta una tabla (tabla 58) con los riesgos relativos para todas las posibles combinaciones de valores de las variables predictoras. La variable peso RN se ha categorizado para limitar el número de combinaciones y facilitar la interpretación clínica de la tabla. Así se ha recategorizado el peso por diferencia de 200 gramos. También el score CRIB se ha dividido en grupos de 3 puntos de diferencia.

Continuidad	Peso RN	SCORE CRIB					
		0	3	6	9	12	15
<b>BV/DBV</b>							
	<b>400</b>				77,8	87,8	93,7
	<b>600</b>				71,1	83,4	91,2
	<b>800</b>			45,5	63,2	77,9	87,9
	<b>1000</b>		22,2	36,9	54,5	71,1	83,5
	<b>1200</b>		16,6	29,0	45,6	63,3	77,9
	<b>1400</b>	6,3	12,2	22,2	37,0	54,6	71,2
	<b>1600</b>	4,5	8,9	16,6	29,1	45,7	63,3
<b>DAV/CONT</b>							
	<b>400</b>				70,0	82,7	90,8
	<b>600</b>				61,9	77,0	87,3
	<b>800</b>			35,7	53,2	70,0	82,7
	<b>1000</b>		15,9	27,9	44,3	62,0	77,0
	<b>1200</b>		11,7	21,3	35,7	53,3	70,1
	<b>1400</b>	4,3	8,4	15,9	28,0	44,4	62,1
	<b>1600</b>	3,0	6,1	11,7	21,4	35,8	53,4

**Tabla 58. Tabla de índices pronósticos.**

Predicciones del riesgo (%) de HIV grave y/o muerte según el peso categorizado, CRIB y la continuidad del trazado aEEG en las primeras 12h de vida

Si analizamos el modelo fijándonos en aquel paciente con menor riesgo de HIV grave y/o muerte sería aquel con peso 1710 gr (el mayor peso en nuestra muestra, con trazado DAV o Continuo y con índice CRIB < 6). Estimado el riesgo de este RNPT “de referencia” obtendríamos los siguientes valores de riesgo:

$$\text{RiskR} = .02513368$$

Podemos entonces calcular el riesgo relativo (RR) respecto a ese patrón de referencia, dividiendo el riesgo de cada patrón (antes calculado y reflejado en la tabla 58) por el riesgo de nuestro RNPT “de referencia”.

Continuidad 12 h	Peso RN	Índice CRIB					
		0	3	6	9	12	15
<b>BV/DBV</b>							
	<b>400</b>				31,0	34,9	37,3
	<b>600</b>				28,3	33,2	36,3
	<b>800</b>			18,1	25,1	31,0	35,0
	<b>1000</b>		8,8	14,7	21,7	28,3	33,2
	<b>1200</b>		6,6	11,5	18,1	25,2	31,0
	<b>1400</b>	2,5	4,9	8,8	14,7	21,7	28,3
	<b>1600</b>	1,8	3,5	6,6	11,6	18,2	25,2
<b>DAV/CONT</b>							
	<b>400</b>				27,8	32,9	36,1
	<b>600</b>				24,6	30,6	34,7
	<b>800</b>			14,2	21,2	27,9	32,9
	<b>1000</b>		6,3	11,1	17,6	24,7	30,6
	<b>1200</b>		4,6	8,5	14,2	21,2	27,9
	<b>1400</b>	1,7	3,4	6,3	11,1	17,7	24,7
	<b>1600</b>	1,2	2,4	4,6	8,5	14,2	21,2

Tabla 59. Tabla de predicciones del riesgo de HIV grave y/o muerte relativo a una recién nacido de 1710 gr, con registro aEEG DAV o continuo en las primeras 12 horas de vida y puntuación CRIB de 0

Si nos fijamos en primera columna de la tabla 59 el último valor de ésta, el correspondiente a un pretérmino de 1600 gramos y score de CRIB de 0 le corresponde un RR de 1,2 cercano al de referencia, de 1710 gr y RR de 1. Si tenemos en

cuenta respecto a este paciente el que mayor RR tiene sería aquel de 400 gr con CRIB de 15 y DBV/BV en el trazado aEEG (RR 37,3 respecto al de referencia).

Volviendo a la tabla anterior 58, si nos fijamos en los mismos pacientes, un RNPT de 400 gr, con CRIB de 15 y trazado aEEG DBV/BV, tiene un riesgo de 93,7% de HIV grave y/o exitus frente al riesgo del 3% de un RNPT de 1600 gr, con CRIB 0 y registro aEEG DAV/cont.

## *1. Fiabilidad de las predicciones:*

### **1.1 Valoración externa de la fiabilidad:**

Para realizarla se divide la muestra total en dos partes: una para construir el modelo (grupo de derivación) y otra para validarlo (grupo de validación). Para ello y dado el tamaño muestral de nuestro estudio, se realiza una asignación al azar a cada grupo, asignando al grupo de derivación 2/3 de la muestra y al grupo de validación 1/3.

Tras realizar el modelo en el grupo de derivación, se comparara el área bajo la curva ROC (AUC) respecto al modelo estimado en el grupo de validación. El AUC es un indicador del poder predictivo de un modelo, de tal manera que la diferencia entre ambos AUCs nos calcula la pérdida de predicción (shrinkage) del modelo estimado.

Nuestro modelo muestra una pérdida de predicción (Shrinkage) inferior al 10% (8.98%), lo que sugiere que el modelo es fiable.

### III.B.4 Otros modelos

Tras explorar otros modelos predictivos, se obtienen diversas combinaciones de factores perinatales y parámetros aEEG con área bajo la curva de 0.77 a 0.84. La sensibilidad de estos modelos varía entre el 57 y el 64 % siendo más altas la especificidad y el VPN en todos ellos que la sensibilidad y el VPP.

De especial interés en los modelos estudiados tienen la continuidad en las primeras 12 horas y la amplitud de margen inferior. Explorados ambos parámetros mediante regresión logística junto a peso, CRIB, SNAPPE-II, necesidad de inotrópicos y Apgar 5, y tras buscar el mejor modelo mediante el método de todas las posibles ecuaciones, obtenemos un modelo con un buen ajuste según el índice AIC y la bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow (Hosmer-Lemeshow  $\chi^2$  (8) = 6.63;  $p$  = 0.5766)

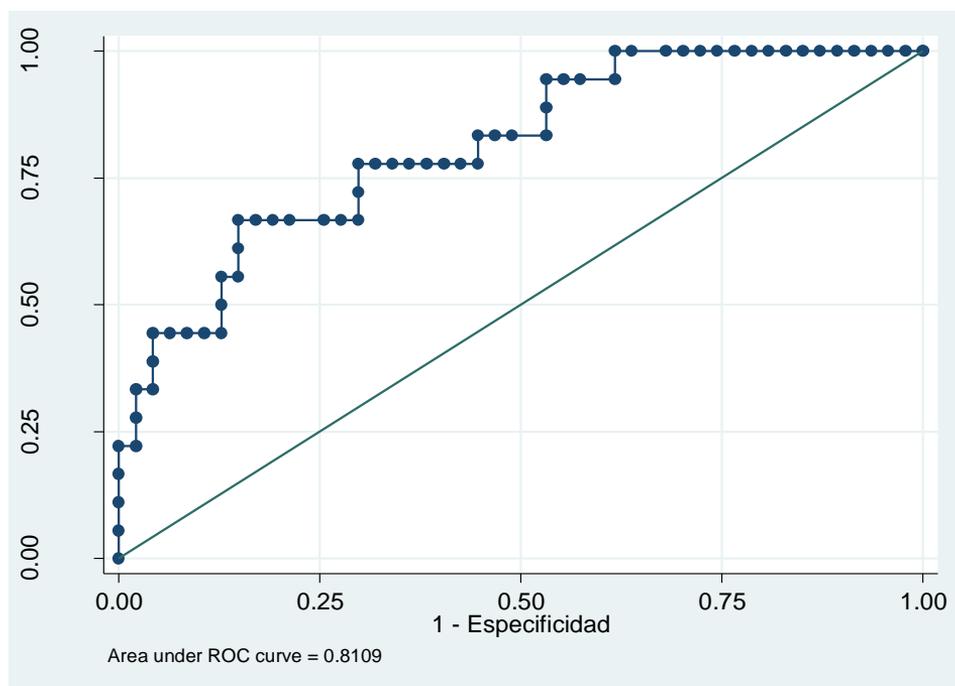
Éste incluye peso y soporte inotrópico, además de continuidad y amplitud de margen inferior (ambos parámetros aEEG a las 12 horas de vida).

$$\ln O_{\text{HIVgrave\_exitus}} = 1.2885 - 0.0026 * \text{Peso RN} + 0.89 * \text{Inotrop} + 0.1338 * \text{DAV/C} + 0.4959 * \text{AM1}$$

LR (4) = 14.79;  $p$  = 0.0052

El área bajo la curva estimada para este modelo es 0.8109 (IC 95% 0.696-0.9258)

ROC Área	Std. Err.	IC 95%
0,8109	0,0586	0,69600 0,92575



**Figura 39.** Curva ROC del modelo que incluye como variables predictivas de HIV grave y/o muerte: peso, soporte inotrópico, continuidad y AMI en las primeras 12 horas de vida.

Calculada la tabla de índices pronósticos (tabla 60) debemos tener en cuenta que existe relación significativa entra AMI y continuidad en las primeras 12 horas de vida (test exacto de Fisher 0.0001) de tal manera que no existe ningún caso de depresión grave de la AMI con trazado DAV/continuo según la clasificación de continuidad. En nuestra muestra, un 25 % de los pacientes con pacientes catalogados como de BV/DBV no tienen depresión grave de la AMI, si bien, como podemos ver en la tabla 60, la diferencia real en el riesgo de HIV grave la dan dos grupos: BV/DBV + AMI depresión grave frente a aquellos pretérminos con DAV/C y sin depresión grave de AMI. La necesidad de soporte vasoactivo en el primer día de vida eleva el riesgo entre un 5 a 20% teniendo en cuenta las distintas variables estudiadas.

Cont.	AMI	Peso de recién nacido y soporte vasoactivo								
		Sin soporte vasoactivo								
		400	550	700	850	1000	1150	1300	1450	1600
BV/DBV	< 3	70,0	55,0	39,0	25,1	14,9	8,4	4,6	2,4	1,3
	> 3	70,9	56,0	40,0	25,9	15,5	8,7	4,8	2,6	1,4
DAV/CONT	> 3	57,3	41,3	26,9	16,2	9,2	5,0	2,7	1,4	0,8
		Con soporte vasoactivo								
		400	550	700	850	1000	1150	1300	1450	1600
BV/DBV	< 3	91,2	84,4	73,9	59,7	43,7	28,9	17,5	10,0	5,5
	> 3	91,5	85,0	74,7	60,8	44,8	29,8	18,2	10,4	5,7
DAV/CONT	> 3	85,6	75,7	62,0	46,1	30,9	19,0	10,9	6,0	3,3

**Tabla 60** Tabla de índices pronósticos.

Predicciones del riesgo (%) de HIV grave y/o muerte según el peso, necesidad de soporte vasoactivo, amplitud de margen inferior y continuidad del trazado aEEG en las primeras 12h de vida

Continuidad	Amplitud margen inferior		Total
	Depresión grave	Otro AMI	
BV/DBV	31	17	48
DAV/CONT	0	44	44
Total	31	61	92

**Tabla 61.** Relación entre amplitud de margen inferior y continuidad en las primeras 12 horas de vida.

Ambas variables recategorizadas en dos grupos. P=0.0001 Fisher.



## IV. DISCUSIÓN



Hemos analizado las características del aEEG en 92 RNPT MBP en las primeras 72 horas de vida, valorando la maduración del trazado y las alteraciones del mismo en aquellos que desarrollan HIV grave y/o muerte. El objetivo principal de este estudio ha sido evaluar la capacidad predictiva del registro aEEG precoz respecto al riesgo de HIV grave y/o muerte y en base a éste hemos elaborado un modelo determinado por el peso, CRIB y la continuidad del trazado aEEG en las primeras 12 horas de vida. Este modelo nos ha permitido elaborar una tabla de predicciones de riesgo que puede ser de interés desde el punto de vista clínico y servir de base para futuros estudios encaminados a mejorar el pronóstico neurológico a corto plazo.

## IV.A Características generales del trazado aEEG en nuestro estudio

### *1. Precocidad del registro.*

Para la consecución de nuestros objetivos, primarios y secundarios, hemos monitorizado la función cerebral en las primeras 72 horas de vida en 92 RNPT MBP ingresados en la UCIN del HUPM de Cádiz.

Tras la estabilización de aquellos RNPT que cumplían criterios de inclusión se inicia la monitorización aEEG en las primeras horas de vida. La duración media del registro de 58 horas. De los 92 pacientes que se incluyeron en el estudio 84 (91%) nacieron en el Hospital Puerta del Mar de Cádiz.

Si revisamos los estudios de monitorización aEEG del RNPT MBP comprobamos que existe cierta heterogeneidad en el inicio de los registros, con estudios como el de Olischar et al. (117) con mediana de inicio del registro a los 5 días de vida. Esto es importante desde nuestro punto de vista ya que, en nuestro caso,

las características aEEG en las primeras 12 horas de vida son las que más información nos aportan no sólo en aquellos RNPT normales sino en los que desarrollarán HIV grave y /o muerte. Según otros autores (121) los valores de normalidad medidos de manera más tardía en la primera o segunda semana de vida pueden no ser apropiados ni aplicables en el RNPT en las primeras 48 horas de vida.

En la tabla 62 se exponen aquellos estudios de monitorización aEEG precoz en RNPT sin HIV grave ni muerte. En nuestra serie, el tamaño muestral para esta comparación es de 66 pacientes que presentaron pronóstico favorable. Se trata de la segunda en tamaño muestral de aquellas que iniciaron la monitorización en las primeras 12 horas de vida.

	Año	n	EG	Canales	Primer registro	Duración mínima
<b>Burdjalov et al.</b>	2003	30	24-39	1	12h-24h	8
<b>Olischar M. et al.</b>	2004	75	23-30	1	Md 5 días	1h 30min
<b>Sisman et al.</b>	2005	31	25-32	1	12-48 h	4 h
<b>Kuint et al.</b>	2007	32	24-41	-	-	-
<b>Soubasi et al.</b>	2009	96	25-34	-	12-72h	Md 3 h
<b>Lee HJ et al.</b>	2010	35	25-32	1	48-72 h	4h
<b>Bowen et al.</b>	2010	52	25-28		-	-
<b>Niemarkt HJ et al.</b>	2011	40	27-37	9	Md 8 días	4 h
<b>Kato T et al.</b>	2011	37	27-34	1	72 h	50 h
<b>Zhang D et al.</b>	2011	274	30-55	1	?	53h
<b>Griesmaier et al.</b>	2012	73	28-31	2	<6 h	72 h
<b>Natalucci G et al.</b>	2013	96	24-32	1	1h de vida	72 h
<b>Benavente-Fernandez I</b>	2015	66*	23-32	2	1 h de vida	10 h

**Tabla 62. Características generales de los estudios de monitorización aEEG precoz en el RNPT.**

La n muestra los pacientes incluidos en cada estudio sin HIV grave.

\*66 pacientes de los 92 incluidos en nuestro estudio no tienen HIV grave y/o muerte. Se han marcado en negrita aquellos que han iniciado la monitorización aEEG en las primeras 12 horas de vida.

## *2) Dos canales versus un canal*

Hemos utilizado para el registro aEEG dos canales biparietales. En la tabla 62 podemos ver cómo, salvo Niemarkt y Griesmaier (182-184), los estudios de monitorización aEEG precoz de los últimos años han realizado la monitorización a través de un canal aEEG. Según Niemarkt et al.(182) y Sisman et al. (118) el análisis a través de canales longitudinales es mejor para apreciar cambios en el trazado

de base aEEG. Estos autores encuentran que un canal central no aporta información suficiente respecto a los cambios en el trazado aEEG atribuibles a la maduración de la actividad cerebral. No obstante, el estudio recientemente publicado por Natalucci et al. (151), con 96 RNPT monitorizados durante las primeras 96 horas de vida mediante un canal aporta datos respecto a la maduración en base a la edad postmenstrual y a los factores perinatales que entran en controversia con esta última afirmación.

#### IV.B Características aEEG y maduración en las primeras 72 horas de vida

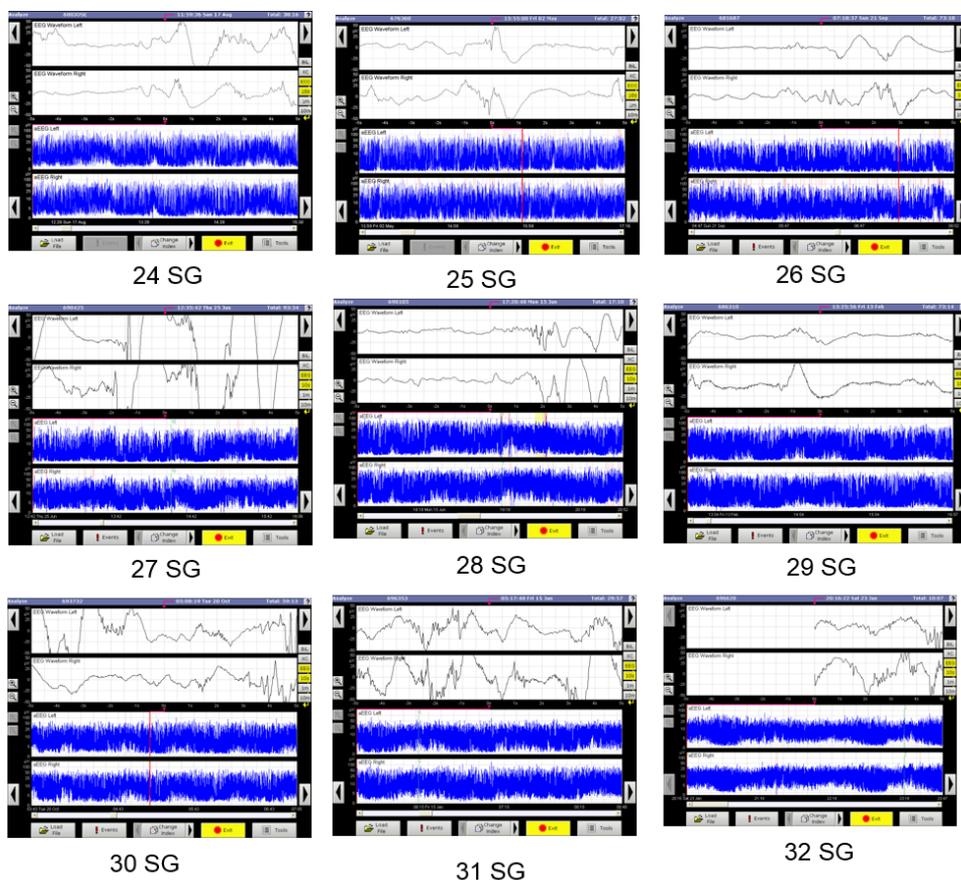
Uno de los objetivos de nuestro estudio ha sido conocer aquellos cambios en el aEEG atribuibles a cierta maduración de la función cerebral ya en las primeras 72 horas.

Si analizamos los resultados obtenidos, y los comparamos con lo que otros autores han estudiado y publicado en los últimos años, podemos considerar de manera global que aquellos RNPT sin HIV grave ni muerte presentan una evolución del trazado de base en las primeras 72 horas hacia una mayor continuidad. Aún no se conoce claramente la base fisiopatológica de esta evolución, si bien ha sido atribuida a distintos mecanismos como cambios en el flujo sanguíneo cerebral, la recuperación tras el parto (entendido éste como un momento de estrés en el RNPT), la recuperación frente a las primeras actuaciones en la UCIN encaminadas a la estabilización inicial (intubación, surfactante, manipulaciones) o la adecuación a los estímulos externos ambientales(120, 121). Natalucci et al. (151) encuentran resultados similares, atribuyendo a la edad postnatal un papel más importante que la EG, al igual que sugieren Sisman (118) y Klebermas (185). Otros autores han sugerido que el incremento de la actividad cerebral se relaciona con

el desarrollo cortical (117), mientras que otros los han atribuido a la maduración de las sinapsis excitatorias(186).

El patrón aEEG de base es discontinuo en la mayoría de pacientes (87%) RNPT MBP, si bien aquellos pretérminos con mayor EG al nacer presentan una mayor continuidad y mayor amplitud de margen inferior.

Esta diferencia determinada por la mayor EG al nacer se puede apreciar en la valoración global visual de los registros aEEG cuando tomamos registros representativos de distintas EG y los comparamos (Fig. 40).



**Figura 40. Registro aEEG en función de la EG.**

Se puede apreciar de manera global una mayor continuidad del trazado de base conforme aumenta la EG, así como una mayor AMI y menor ancho de banda. Nótese también la evolución de los CSV hasta un patrón prácticamente desarrollado a las 32 SG.

Los estudios publicados sobre maduración del registro aEEG en RNPT demuestran una evolución desde trazados de base discontinuos de bajo voltaje sin ciclos sueño vigilia a EG extremas (24-26 SG) hacia un patrón más continuo con maduración de los ciclos sueño vigilia a mayores edades gestacionales (107, 110, 117, 119, 120, 124, 184, 187).

Hemos analizado los distintos parámetros aEEG en relación a la EG así como la escala de maduración de Burdjalov. Esta última ha tenido gran aceptación y su uso se ha extendido en el estudio del registro aEEG del RNPT. Analizados de manera global podemos comprobar cómo no sólo a las 72 horas de vida presentan unos patrones más maduros, sino que la relación entre cada parámetro aEEG y la EG presenta una relación más lineal, con una pendiente más elevada a partir de las 30 SG. Este hallazgo sugiere, además de la maduración de la función cerebral ya patente en las primeras 72 horas, una aceleración de este proceso atribuible a la vida extrauterina como sugieren Soubasi et al. (120) , Klebermass et al. (185) y Herbertz et al.(143)

#### IV.B.1 Continuidad:

Como hemos indicado, de manera global hemos encontrado una mayor continuidad del trazado a mayor EG y mayor edad postnatal, siendo más continuo el trazado a las 72 horas que a las 12 y 24 a 48 horas.

El trazado de **bajo voltaje** se aproxima al 8 % en las primeras 24 -48 horas para después desaparecer en aquellos que no desarrollan HIV grave y/o muerte

Entre un 60 y 80% de los RNPT de menos de 30 SG de gestación tienen trazado **DBV** en las primeras 48 horas de vida, porcentaje que disminuye a un 50% a las 72 horas de vida.

En cuanto al trazado **DAV** encontramos un aumento desde un 15% en las primeras 12 horas de vida en los pacientes de 24 a 26 SG hasta prácticamente un 60% a las 72 horas de vida en aquellos que no desarrollan HIV grave y/o muerte. Es en este grupo donde este trazado adquiere mayor importancia ya que en el grupo de 27 a 30 SG se mantiene en un 50% en las primeras 72 horas de vida y en el grupo de 30 a 32 SG disminuye desde un 72% a un 60%. Este descenso en este

último grupo se debe al gran incremento en el porcentaje de trazados **continuos** que pasa de un 10% al 40% desde las 12 a las 72 horas de vida.

Estos hallazgos corroboran lo que hasta el momento se ha comprobado en otras series (118, 120, 121, 129, 150, 182, 184, 187).

Hemos visto en la representación gráfica de la evolución temporal de la continuidad del trazado cómo el registro a las 72 horas es más continuo que en los intervalos previos y cómo a partir de las 29 SG la relación entre la EG y la continuidad del trazado a las 72 horas es más lineal.

**La mayor continuidad del trazado a mayor EG y mayor tiempo de vida en ausencia de HIV grave y/o muerte es un signo de maduración precoz de actividad cerebral en el RNPT**

#### IV.B.2 Amplitud de margen inferior

La AMI se relaciona de manera global con la EG y la edad postnatal en el RNPT de tal manera que, a mayor EG, mayor proporción de pacientes tiene AMI elevada. Del mismo modo, a mayor edad postnatal la AMI tiene mayor voltaje.

Clasificada como depresión grave ( $< 3 \mu V$ ), moderada ( $3-5 \mu V$ ) o AMI elevada ( $>5 \mu V$ ) podemos destacar la evolución de la AMI en el grupo de **23 a 26 SG** en ausencia de HIV grave y/o exitus pasa de ser **depresión grave** en las primeras 12 horas de vida en un 50% al 14% a las 72 horas de vida. Este hallazgo es clínicamente importante además de estadísticamente significativo (ES). En el resto de grupos la elevación de la AMI no es tan llamativa, pasando de un 20% de depresión severa a un 7-12% a las 72 horas de vida.

**El hallazgo más destacable en las primeras 72 horas de vida en cuanto a la AMI se da en el grupo de 23 a 26 SG en el que la depresión grave del trazado pasa de ser del 50 % al 14 % a las 72 horas en aquellos RNPT que no desarrollan HIV grave y/o muerte.**

Estos hallazgos van en consonancia con lo descrito por otros autores que describen una correlación positiva fuerte entre la edad postnatal y la AMI (126, 182, 184, 188). La AMI representa la actividad cerebral mínima, reflejo a su vez de la continuidad EEG por lo que la AMI se postula como indicador potente de la maduración de la función cerebral(115, 182). El análisis cuantitativo y multicanal de Niemarkt et al. (182) evidencia una elevación de la AMI de 3- 4  $\mu$ V desde las 27 a las 37 SG.

#### IV.B.3 Ancho de banda

De manera global el ancho de banda (AB) pasa de un patrón muy deprimido a un patrón prácticamente maduro desde las 24 a las 32 SG.

En nuestra serie hemos encontrado relación del AB con la EG al nacer pero no con la edad postnatal en ausencia de HIV grave y/o muerte. Estos datos contrastan con los hallazgos descritos por Soubasi et al. (120) y Zhang et al.(115) que encuentran asociación importante del AB con la edad postnatal. La diferencia radica en el periodo de seguimiento, ya que Soubasi realizaba un registro aEEG semanal hasta el alta y Zhang describe una disminución del AB a mayor edad postmenstrual a partir de las 35 SG. Estas diferencias sugieren la necesidad de registros de mayor duración para valorar el AB como criterio de maduración de la función cerebral(113, 115). En el estudio de Niemarkt (182) encuentran relación con la edad postnatal si bien ésta es pobre si atendemos a los valores del coeficiente de correlación de Pearson publicados por el grupo (máximo de 0,6). Este estudio,

de 9 canales aEEG, pone de manifiesto cómo esta diferencia no la han podido encontrar en el canal central, por lo que postulan que el aEEG de un solo canal biparietal puede no reflejar todos los cambios madurativos de interés.

#### IV.B.4 Ciclos sueño-vigilia

La ciclicidad es una característica aEEG ampliamente estudiada ya que es de gran interés en el estudio neurológico del RNPT la aparición de las primeras variaciones sinusoidales que posteriormente darán paso a CSV más maduros. En nuestra serie encontramos, como en anteriores series publicadas (107, 120, 125, 188), una relación entre la mayor maduración de los CSV y la EG así como con la edad postnatal.

Para Burdjalov es el parámetro aEEG más importante por su capacidad predictiva de integridad cerebral y otros autores, como Soubasi (120) y Sisman (118) encuentran una mayor maduración de los CSV en los grupos de menor EG a las 32 semanas de EGC respecto a aquellos RNPT nacidos a las 32 SG. Según Griesmaier (184) la evolución de los CSV como criterio de maduración es más valorable en las primeras semanas de vida que en las primeras 72 horas.

Los ciclos sueño vigilia, detectables de manera incipiente a EG tan tempranas como las 23 SG (107, 117, 129, 135); la diferenciación entre sueño activo y sueño tranquilo, detectable a partir de las 28 SG, y su posterior evolución con diferenciación de sueño activo en sueño activo 1 y sueño activo2 a partir de las 35 SG (ver en la introducción: fig. 6 estados conductuales y tabla 3 Características EEG del RNPT en función de la EG), suponen uno de los campos de investigación más complejos y apasionantes respecto al desarrollo neurológico del RN: la neurofisiología y el estudio del sueño en etapas precoces de la vida. El registro integrado por amplitud permite darle la importancia que tiene a esta variación sinusoidal

tan relacionada con la integridad neuronal, ya que los registros continuos de larga duración a EG extremas no son fáciles de realizar mediante EEG convencional.

Por muy inmaduros que puedan ser los CSV en aquellos RNPT de menor EG su presencia se asocia con buen pronóstico neurológico a largo plazo(107), y de manera inversa, su ausencia es característica en aquellos que presentan HIV grave(118, 170).

#### IV.B.5 Escala de maduración:

En nuestra serie hemos encontrado, en la escala de maduración descrita por Burdjalov (129), una mayor puntuación a mayor EG y a mayor edad postnatal en aquellos RNPT MBP de más de 28 SG al nacer. Este hallazgo era de esperar dada la evolución similar de cada componente del registro aEEG (continuidad, AMI, AB, CSV) que tiene en cuenta la escala en función de la EG y postnatal. Esta escala, descrita en 2003, corroboraba los datos sobre evolución de patrón aEEG descritos anteriormente por otros grupos de investigación (107, 125, 127, 135, 189) y ha servido posteriormente de referencia para la evaluación aEEG del RNPT por otros autores. Los resultados encontrados en los estudios de MFC que han utilizado la escala son similares a los de la escala original contribuyendo a una mayor validez de la misma. Además alguno de ellos aporta datos de interés que se añaden a las conclusiones iniciales a las que llegaron al describir la escala (ver tabla 63)

El estudio de Lee et al.(150), con 35 RNPT MBP realiza una modificación de la misma para disminuir la subjetividad que se había descrito en la continuidad aEEG (124, 129). De esta manera realizan una valoración cuantitativa de la continuidad. Este grupo comprueba cómo a las 34-36 semanas de EGC el grupo de 24-28 SG presentaba una puntuación superior a aquellos RNPT con 28-31 SG al nacer. Atribuyen esta mayor puntuación a una maduración acelerada de la actividad cerebral en este grupo de pacientes. En nuestra serie no hemos podido apreciar

datos que sugieran una aceleración de la maduración. Es plausible que para detectar este tipo de cambios se precisen tiempos más largos de monitorización aEEG que las 72 primeras horas de vida.

Kato et al.(187) describen hallazgos similares de la escala en el registro aEEG si bien encuentran una mayor precisión de la valoración de la maduración de la función cerebral a través del registro EEG convencional, por lo que sugieren estudios basados en análisis cuantitativos. Aportan nuevos datos de concordancia interobservador, con un coeficiente de correlación intraclase similar al encontrado por Burdjalov et al. de 0.81.

En la tabla 63 se resumen los estudios que han utilizado la escala y aportan datos sobre la misma en sus publicaciones.

Cabe destacar la aportación de Reynolds et al. que relaciona la escala con el pronóstico neurológico a dos años, dándole valor predictivo.

En nuestra serie, hemos querido comprobar si existe diferencia en la puntuación total en las primeras 72 horas en función de la presencia posterior de HIV grave y/o muerte. Si bien las medianas de puntuación son diferentes (2,5 versus 4 en ausencia de HIV grave y/o exitus) esta diferencia no alcanza significación estadística. Esto sugiere un escaso poder de discriminación de la escala global y la necesidad de analizar los componentes aEEG por separado cuando queremos relacionar el registro aEEG con el pronóstico a corto plazo.

Autor	Año	n	Hallazgos principales
Burdjalov (129)	2003	40	Puntuación total mayor a mayor EG y postnatal
Soubasi (190)	2009	96	Puntuación total mayor a mayor EG y postnatal
Lee (150)	2010	35	Modificación a la escala: valoración cuantitativa de la continuidad. Hallazgos similares a los previos
Kato (187)	2011	37	Puntuación total mayor a mayor EG y postnatal. Mejor valoración mediante EEG convencional
Griesmaier (191)	2013	61	Puntuación total mayor a mayor EG y postnatal. Describen un mayor ascenso en la puntuación total a partir de la primera semana de vida. Menor puntuación en los grupos de sedación y DAP
Reynolds (192)	2014	136	Relacionan la escala con el pronóstico a 2 años, dándole valor predictivo. En < 35 SG la puntuación se relaciona con la lesión neurológica y variables perinatales (DAP, CRIB, parto vaginal, uso de inotrópicos).
Benavente (193)	2015	92	Puntuación total mayor a mayor EG y postnatal. Mediana de puntuación total menor en aquellos con HIV grave y/o muerte (NS).

**Tabla 63.** Resumen de los artículos que han utilizado la escala de maduración aEEG.

#### IV.B.6 Conclusiones y limitaciones sobre los parámetros aEEG en las primeras 72 horas de vida y la maduración de la actividad cerebral.

Los cambios en los parámetros aEEG medidos en las primeras 72 horas de vida nos permiten comprobar que existe cierta maduración de la actividad cerebral asociada a la EG y a los primeros días de vida extrauterina.

Son muchos los estudios que han mostrado cómo los principales parámetros aEEG cambian en función de la EG al nacer y de la edad postnatal. Nuestro interés radicaba en detectar posibles cambios atribuibles a maduración de la función cerebral en las primeras 72 horas de vida y hemos comprobado en 66 pacientes que no presentaron lesión neurológica ni muerte cómo estos cambios son demostrables a través del registro aEEG de dos canales. Su potencial en las primeras 72 horas de vida lo da el alto valor predictivo negativo ya que aquellos pacientes que a las 72 horas de vida presentan un registro más maduro que el primer registro analizado a las 12 horas de vida tienen un riesgo muy bajo de HIV grave y/o muerte. Cabe destacar el papel fundamental de las variaciones cíclicas del trazado aEEG, reflejo del desarrollo de los CSV. Existe cada vez más evidencia de que la evolución desde CSV más inmaduros hacia CSV más maduros se relaciona con una adecuada integridad cerebral y buen pronóstico neurológico (117, 129, 135, 170, 194).

No podemos olvidar, no obstante, que el registro integrado por amplitud es un procesamiento de la señal EEG cruda de tal manera que se optimiza desde el punto de vista clínico si bien pierde características EEG que puedan ser de interés para el estudio pormenorizado de la maduración de la función cerebral. En este sentido, Kato et al.(187) encuentra, en un estudio en el que compara aEEG y EEG convencional en 37 RNPT mediante registros intermitentes desde los 3 días hasta el alta, una mayor precisión del registro EEG para la valoración de la maduración.

Además, debemos tener en cuenta que un estudio centrado en la maduración de la función cerebral debe registrar no sólo las primeras 72 horas de vida sino también etapas más tardías. En el estudio de Zhang (115) describen, en el análisis transversal de 274 pacientes, cómo los registros aEEG muestran un patrón constante y reproducible en cada etapa del desarrollo. Encuentran diferen-

cias en continuidad, AMI y AB en función de la edad postnatal siendo más llamativo el cambio atribuible a maduración de la función cerebral aquel que tiene lugar entre la EGC de término y los 3 meses de vida.

Respecto a la mencionada aceleración de la maduración de la función cerebral atribuida a la exposición a la vida extrauterina nuestro estudio no encuentra datos que sugieran esta aceleración. Una posibilidad es que el registro de 72 horas sea insuficiente para esta valoración. No obstante es de gran interés el estudio de Kato et al., publicado en 2011(187), en el que no encuentran datos que sugieran dicha aceleración de la maduración ni en aEEG ni en EEG. Estos autores refieren limitaciones metodológicas de los estudios de Sisman (118), Klebermass (189), Soubasi (120), Lee (150) y Niemarkt (182), principalmente respecto a tamaño muestral y los test estadísticos utilizados. Así, si bien no podemos hasta el momento saber si existe aceleración de la maduración de función cerebral, sí sabemos que existe una interacción entre la EG y la edad postnatal que debemos tener en cuenta en análisis futuros.

La monitorización de la función cerebral en el RNPT, no sólo en los primeros días de vida sino también en etapas posteriores, podría ayudar a detectar niños de alto riesgo neurológico y ayudar a identificar aquellos factores externos que puedan tener un impacto negativo en la maduración de la función cerebral. No obstante, no podemos olvidar la recomendación realizada por Kato respecto a la necesidad de mayor tamaño muestral y una mayor idoneidad del análisis estadístico de los datos.

## IV.C Relación con las escalas de gravedad en las primeras 12 horas de vida

Como es de esperar se obtiene una mayor puntuación en las escalas de gravedad a menor EG, con una mediana de 6 puntos en la escala CRIB en el grupo de 23 a 26 SG que desciende a 3 y a 1 en los grupos de 27 a 29 SG y 30 a 32 SG respectivamente, la diferencia entre los grupos es significativa. La mediana de la puntuación SNAPPE-II en el grupo de menor EG es de 32 frente a los 10 puntos en la mediana del grupo de mayor EG, esta diferencia también es significativa. Ambas escalas muestran adecuada correlación en los distintos grupos de EG, siendo la correlación entre los valores de ambas escalas más fuerte en el grupo de 27 a 29 SG, donde alcanza el 74%.

### 1. CRIB y aEEG

Respecto a la relación con la monitorización aEEG en las primeras 72 horas de vida la EG juega un papel muy importante en la relación entre ambas variables, es decir actúa como variable de confusión. De esta manera aunque podemos ver en el análisis bivariante que la mayor puntuación CRIB se relaciona con una mayor proporción de registros DBV/BV en las primeras 72 horas de vida, una vez ajustamos por EG esta asociación pierde significación estadística.

El parámetro aEEG que tiene mayor relación con la escala CRIB y que la mantiene ajustando por EG son los CSV. Aquellos RNPT a los que, en algún momento de sus primeros 3 días de vida hemos considerado que tienen CSV ausentes (recordemos que la clasificación utilizada respecto a los CSV incluye las siguientes categorías: ausentes, inmaduros, desarrollados) tienen valores más altos en la escala CRIB. Una vez ajustada por la edad esta asociación se mantiene en el grupo de 27 a 29 SG.

Este hallazgo está recientemente descrito por Reynolds et al. (192) en una cohorte de 136 RNPT de 23 a 30 SG, con registro aEEG intermitente en las primeras semanas de vida, si bien no aportan datos sobre los valores de la escala CRIB ni ajustan por EG.

## *2. SNAPPE-II y aEEG:*

La puntuación SNAPPE-II se relaciona de manera inversa con la continuidad en las primeras 12 horas, de tal manera que la mediana de la puntuación SNAPPE es más alta en el grupo de pacientes que desarrollan trazado aEEG de BV/DBV en las primeras 72 horas de vida. Si tenemos en cuenta la EG esta asociación se mantiene de las 27 a las 30 SG. Ter Host et al. (157) describen la relación inversa entre la escala SNAP-PE y la AMI. En nuestra serie no hemos podido demostrar dicha relación si bien teniendo en cuenta que la AMI guarda estrecha relación con la continuidad del trazado ambos hallazgos pueden considerarse en consonancia. El grupo de Natalucci (151) ha publicado recientemente un estudio sobre el impacto de las variables perinatales en el registro aEEG en una cohorte de 96 RNPT sin HIV grave ni muerte. Con una mediana de SNAPPE-II de 18, igual a la de nuestra serie, no encuentran relación entre los parámetros aEEG y el SNAPPE-II entre otras variables perinatales. La diferencia puede radicar en un comienzo más tardío de los registros (con una mediana de 13 horas de vida) ya que en nuestra serie es este intervalo horario (primeras 12 horas de vida) el que ha mostrado guardar relación, en cuanto a la continuidad, con la escala SNAPPE-II.

## IV.D El pretérmino pequeño para la EG y el registro aEEG

Los RNPT PEG tienen en nuestra muestra mayor necesidad de reanimación, si consideramos las puntuaciones del test de Apgar al minuto y a los 5 minutos de

vida, y tienen mayor gravedad, lo que implica un mayor riesgo de morbimortalidad, con una mayor puntuación en la escala de gravedad SNAPPE-II. Este hecho comprobado en estudios centrados en esta población que muestran hallazgos similares a los de nuestro estudio: los RNPT PEG tienen mayor riesgo de HIV grave y/ o muerte.

Respecto a la relación con el trazado aEEG, aquellos **PEG sin HIV grave ni muerte**, presentan unos trazados aEEG con patrón de base más maduro y continuo, con CSV desarrollados en una mayor proporción de casos.

Aquellos RNPT PEG que presentan **HIV grave y/o fallecen** presentan como característica aEEG más destacable una depresión grave del ancho de banda que se da en mayor proporción que en aquellos PEG que no tienen HIV grave ni fallecen (40% frente a 0)

**Aquellos RNPT PEG sin HIV grave ni muerte tienen trazados aEEG con patrón de base más maduro y continuo, con CSV desarrollados en mayor proporción.**

Respecto a los hallazgos más destacables descritos en los últimos años en este grupo de RNPT vemos que Natalucci et al. en 14 pacientes PEG encuentran una elevación de la amplitud de margen superior que atribuyen a un posible patrón de actividad cerebral más desorganizado o “dismaturo”. No encuentran diferencias en la escala de maduración en los primeros 4 días. Esto último también es un hallazgo en la serie de Griesmaier et al. en un estudio de reciente publicación en 2015 con 50 RNPT PEG. No existe en este estudio un análisis separado en aquellos PEG que tienen HIV grave y/o muerte. Esta puede ser una limitación importante a la hora de interpretar los datos. Recientemente, un estudio con una cohorte más extensa de RNPT, 136 en total y 47 PEG publicada por Schwindt et al. (163), evalúa el

patrón de base, la presencia de CSV y de crisis convulsivas y lo relaciona con el pronóstico neurológico a dos años. Encuentran relación entre el PEG y el registro aEEG con trazados aEEG más patológicos en el grupo de PEG (menor puntuación en la escala de maduración, menor frecuencia de CSV) y una mayor proporción de pacientes con mal pronóstico neurológico. A pesar de que la cohorte es mayor que otros estudios (47 PEG), sólo 19 pacientes PEG no tuvieron medicación sedante ni hemorragia intraventricular grave. El análisis realizado por estos investigadores trata de relacionar el aEEG en las primeras dos semanas con el pronóstico neurológico a dos años, si bien se valen de un solo registro aEEG con una mediana de edad al registro de 8.5 días en el grupo PEG y una mediana de duración del registro de 225 minutos. Esta metodología hace que el estudio no sea del todo comparable al nuestro por no ser una monitorización precoz aEEG, entendida ésta como en los primeros 4 días de vida y por basar los resultados en un solo registro de unas 3 horas de duración.

Autor	Año	n (PEG)	Principales hallazgos
<b>Natalucci (151)</b>	2014	14	Elevación de la amplitud de margen superior
<b>Schwindt (163)</b>	2015	47	Menor puntuación en la escala de maduración y menor frecuencia de CSV
<b>Griesmaier (183)</b>	2015	50	Mayor número de brotes por hora en el primer día de vida. No diferencias en patrón de base ni puntuación en la escala de maduración.
<b>Yerushalmy - Feler (195)</b>	2014	14	Mayor ancho de banda. (EG media 34 SG)
<b>Benavente</b>	2015	18	Sin HIV grave ni muerte: aEEG más maduro. Con HIV grave y/o muerte: depresión grave del ancho de banda.

Tabla 64. Estudios aEEG en RNPT PEG en los últimos dos años

Es difícil sacar conclusiones respecto a los pacientes PEG, el registro aEEG y el pronóstico neurológico, ya que los resultados son muy distintos en los distintos trabajos publicados (tabla 64), y su denominador común es la limitación del tamaño muestral y la poca homogeneidad en el momento de realizar el registro aEEG. La comparación de los distintos trazados, no sólo entre PEG y AGA sino dentro del grupo de PEG teniendo en cuenta el pronóstico neurológico a corto y largo plazo, puede arrojar datos muy interesantes en futuros estudios. Parece que respecto a aquellos RNPT de AGA el paciente PEG tiene un registro aEEG que puede considerarse más inmaduro, sin embargo nuestros hallazgos podrían sugerir que aquellos PEG que tendrán buen pronóstico tienen registros más maduros, lo que podría interpretarse como un éxito de los mecanismos de compensación intraútero como la distribución de flujo sanguíneo cerebral que consigue, a costa de un menor peso al nacer, dar prioridad al desarrollo cerebral. Esta hipótesis precisa estudios de mayor tamaño muestral y de seguimiento neurológico a corto y largo plazo.

## IV.E Pronóstico neurológico a corto plazo: HIV grave y/o muerte

### IV.E.1 Muerte:

En nuestra serie 21 pacientes fallecen (22,8%), siendo más alta la mortalidad en los grupos de menor EG. Si relacionamos el fallecimiento con las características aEEG, en los análisis bivariantes encontramos mayor proporción de trazados de BV y trazados con ausencia de CSV en los pacientes que posteriormente fallecen, datos previamente publicados por nuestro grupo y otros(107, 160, 192, 193).

#### IV.E.2 Hemorragia intraventricular grave:

Uno de los pilares de nuestro estudio era la monitorización aEEG en las primeras 72 horas de vida en pacientes < 1500gr al nacer ya que son los que mayor riesgo tienen de desarrollar HIV grave. El abordaje integral de estos pacientes, desde medidas preventivas hasta la monitorización diagnóstica y el tratamiento, busca mejorar su pronóstico neurológico. Aunque en las últimas décadas ha disminuido la incidencia de HIV grave gracias a la optimización de los cuidados intensivos neonatales, la hemorragia intraventricular grave sigue siendo un reto para el neonatólogo en cuanto a la prevención y la detección precoz. De ahí que este tipo de herramientas, el aEEG, nos haga pensar, a distintos grupos de investigación, que puede ayudarnos a mejorar nuestra capacidad de diagnóstico precoz de hemorragia intraventricular grave(160, 165, 166, 170, 171, 193, 196).

En nuestra serie 15 pacientes (16,3%) desarrollaron HIV, dato comparable a la frecuencia de aparición de HIV grave en otras cohortes de RNPT tanto nacionales como internacionales(6, 13, 82).

El análisis bivariante aporta algunos datos de interés como la relación entre el trazado de bajo voltaje, la depresión grave de la AMI y la ausencia de CSV con el desarrollo de HIV grave. Aquellos pacientes con estos parámetros aEEG en las primeras 72 horas de vida tienen un riesgo de desarrollo de ésta de hasta 4 veces más que en aquellos que no tienen estos parámetros aEEG. Sin embargo, es el análisis multivariante, el estudio conjunto de factores perinatales y escalas de gravedad, que se puede ver más adelante, el que mayor interés tiene por aumentar nuestra capacidad diagnóstica al mejorar el valor predictivo de cualquiera de estos factores y/o herramientas.

### IV.E.3 Hemorragia intraventricular grave y/o muerte:

El pronóstico combinado HIV grave y/o muerte es el de mayor interés para el clínico, ya que éste pretende buscar la mejora de la supervivencia libre de secuelas. 26 pacientes en nuestra cohorte de RNPT (28,26%) desarrollaron HIV grave y/o murieron. El 50% de estos (13/26) pertenecen al grupo de menor EG (23-26 SG), datos que coinciden con la frecuencia descrita en otras series.

#### *1. Parámetros aEEG y hemorragia intraventricular grave y/o muerte.*

##### **1.1 Continuidad:**

Hemos encontrado en nuestra serie que aquellos RNPT MBP con trazado aEEG BV/DBV en las primeras 72 horas tienen 2,7 veces más riesgo de HIV grave y/o muerte que aquellos con trazado DAV (OR 2.7 (IC 95% 1.03-7.1)). La presencia de este trazado (BV/DBV) en el grupo de 23 a 26 SG supone incrementar por 9 la probabilidad de sangrado respecto a los que, a igual EG, presentan un trazado DAV. Estos hallazgos van en consonancia con estudios anteriores al respecto, desde Greisen et al. (164) que en 1987 describían trazados menos activos a mayor grado de HMG-HIV, hasta estudios más actuales como el de Olischar et al. (166), que en 2007 en un estudio caso control prospectivo con 56 RNPT con HIV y 75 controles, encuentran que a mayor grado de HIV grave, mayor frecuencia y duración de trazados DBV y menor frecuencia y duración de los trazados DAV. No encuentran en sus casos (todos < 30 SG) ningún trazado continuo en aquellos que desarrollan HIV grave, hallazgo también encontrado en nuestra serie en aquellos < 30 SG. Bowen et al. (121) encuentran mayor proporción de trazados BS y ausencia de CSV en aquellos que desarrollan HIV grave (12 casos). En la tabla 65 se

muestran los principales hallazgos aEEG en HIV grave y/o muerte en estudios de interés de los últimos años.

Autor (año publicación). Tipo de estudio	Criterios inclusión	n	Principales hallazgos en RNPT que desarrollan HIV grave y/o muerte
Greisen G, (1987) Retrospectivo (164)	<32 SG con VMC	32	aEEG menos activo a mayor grado de HMG-HIV
Hellström -Westas (2001) Retrospectivo (170)	HIV III-IV EG< 33 SG	64	- 56/64: trazado DC-BS*. - <130 brotes/hora: relacionado con muerte/mal pronóstico a 3 años con S: 65-82%; E: 75-97%; VPP 88-95%; VPN: 43-64 % en función de las horas de vida.
Olischar (2007) Caso-control prospectivo. (166)	< 30 SG Cualquier grado de HIV/IHP.	Casos: 56 Controles: 75	A mayor grado de HIV: - > número y duración de DBV - < número y duración de DAV < CSV en HIV grave y en HIV I-II respecto a los controles. Ningún paciente con HIV grave tuvo trazado C.
Wikström (2008) Prospectivo (156)	<29 SG con VMC y surfactante	16. 9 con lesión neurológica	Mayor duración de IBI, menor amplitud máxima y mínima en aquellos con lesión neurológica (9/16).
Bowen 2010 Prospectivo (121)	< 29 SG	65 12 con HIV grave	- 4/12 (33%) aEEG suprimido - 9/12 (75 %) ausencia CSV. - Ningún trazado C - No > continuidad de las 24 a las 48 h.
Chalak (2011) Prospectivo (121)	401-1000 gr 23-28 SG VMC + Surf	30	4 (16%): BS. Todos ellos presentan HIV grave frente a ningún BS en aquellos sin HIV grave.

Autor (año publicación). Tipo de estudio	Criterios inclusión	n	Principales hallazgos en RNPT que desarrollan HIV grave y/o muerte
Soubasi (2012) (171)	≤ 32 SG	115	<p>&lt; Continuidad, &lt;CSV, &lt;AMI. Sólo la continuidad tiene relación con el pronóstico neurológico a corto plazo tras ajustar por EG. Trazados clasificados como patológicos (BS, BV, plano) o aquellos DBV en las primeras 72 horas de vida son predictivos de mal pronóstico</p>
Natalucci (2013) (190)	< 32 SG	104	<p>En aquellos con HIV grave: Puntuación similar en la escala de maduración Tendencia a menor amplitud Desarrollo más lento de CSV Encuentran una recuperación posterior de los trazados</p>
Sohn JA (2013) Prospectivo (165)	< 32 SG	105	<p>En HIV grave: - Menor puntuación en score Burdjalov. - &gt; DC, ausencia CSV, &gt; % crisis, &lt; CSV hasta las 36 sem - Habilidad para recuperar continuidad y amplitud con la evolución temporal pero NO recuperan ciclicidad (CSV)</p>

Tabla 65. Resumen de principales hallazgos aEEG en HIV grave y/o muerte en estudios de interés de los últimos años

## 1.2 Amplitud de margen inferior

La depresión grave de la AMI se presenta en mayor proporción en las primeras 72 horas de vida en aquellos prematuros que desarrollarán HIV grave y/o muerte. La asociación en nuestro estudio roza la significación estadística ( $p=0.045$ ). Natalucci et al. encuentran también una tendencia hacia una menor amplitud(197). Wikström et al.(156) describen una mayor duración de los IBI con menor amplitud máxima y mínima en aquellos RNPT con lesión neurológica, si bien hay que tomar estos resultados con precaución ya que la muestra es pequeña ( $n=16$ ) y todos tenían una perfusión de morfina.

## 1.3 Ancho de banda

En nuestra serie hemos encontrado una mayor proporción de AB muy deprimido en las primeras 12 horas de vida ( $p=0.06$ ) en aquellos RNPT MBP que posteriormente desarrollan HIV grave y/o muerte. Otros estudios han valorado este parámetro como componente de la escala de maduración de Burdjalov, sin que especifiquen los hallazgos respecto al AB y el pronóstico neurológico.

## 1.4 Ciclos sueño vigilia

De gran interés en la valoración de la maduración normal del SNC en el RNPT los CSV tienen también un papel muy importante en la predicción de mal pronóstico neurológico a corto plazo. En caso de no presentar CSV en los primeros 3 días de vida se incrementa el riesgo de HIV grave y/o muerte en RNPT MBP de 3 a 4 veces. Este hallazgo ha sido constante en los distintos estudios que han relacionado el registro aEEG con la HIV grave y/o muerte (tabla 65) (121, 145, 156, 171, 172, 197).

## 1.5 Escala de maduración

La escala de maduración, diseñada para la valoración del registro aEEG en RNPT normales ha sido también evaluada por algunos autores en cuanto al pronóstico neurológico con resultados diferentes. Sohn et al. (165) sí encuentra una menor puntuación en aquellos que desarrollan HIV grave, mientras que en la serie publicada por Natalucci et al. (197) encuentran una puntuación similar a los que no presentan HIV grave. En nuestra serie hemos encontrado una menor puntuación total (2.5) en aquellos que desarrollan HIV grave y/o muerte respecto a los que no la desarrollan (4). Tiene interés desde el punto de vista descriptivo, si bien la magnitud de la diferencia no es muy importante, lo que resta valor a esta escala como herramienta para discriminar aquellos que desarrollarán HIV grave y/o muerte.

## 2. *Análisis multivariante*

La pregunta de investigación que dio origen a este estudio y su objetivo primario fue evaluar el registro aEEG en las primeras 72 horas de vida como herramienta predictiva de HIV grave y/o muerte en el RNPT MBP. Más allá de la relación bivariante entre los parámetros aEEG y las variables perinatales o el pronóstico a corto plazo el interés desde el punto de vista clínico es el análisis multivariante en el que podamos encontrar la función real del registro aEEG en la atención del RNPT. De ahí que hayamos desarrollado un modelo predictivo.

Para la elaboración del modelo predictivo se han evaluado distintas posibilidades, incluyendo variables que desde el marco teórico debemos considerar y otras del registro aEEG que tras el análisis de los datos (nuestros y basados en otros estudios) hemos comprobado que tienen un papel importante en la evaluación de la función cerebral del RNPT. También se ha tenido en cuenta la posible

aplicabilidad clínica del modelo resultante, de manera que sea práctico y de fácil manejo, y las limitaciones derivadas del diseño del estudio y el tamaño muestral.

De esta manera, aunque en el apartado de resultados se especifican distintos modelos de interés, se ha seleccionado como mejor modelo aquel que incluye el peso del RN, la puntuación CRIB y la presencia de trazado aEEG BV/DBV en las primeras 12 horas, modelo globalmente significativo y con área bajo la curva de 0.82.

El objetivo de que sea un modelo aplicable nos ha llevado, tras comprobar la validez del mismo, a desarrollar un cálculo de predicciones, de tal manera que se presenta una tabla con los riesgos relativos de todas las posibles combinaciones de valores de las variables predictoras incluidas que se expone a continuación (tabla 66)

Este tipo de modelo predictivo y tabla de predicciones de riesgo supone un abordaje novedoso ya que, hasta la fecha, no ha sido realizada por otros grupos de investigación interesados en la monitorización de la función cerebral a través de registro aEEG en el RNPT. La sencillez de la tabla, al incluir tres variables, era una prioridad en nuestro caso, de tal manera que permita una fácil aplicación desde el punto de vista clínico. El cálculo de las predicciones realizadas puede asumir un error en su precisión de hasta el 9% que, sin ser excesivo, invita a desarrollar nuevos estudios de mayor tamaño muestral que mejoren la precisión de los cálculos.

Continuidad	Peso RN	SCORE CRIB					
		0	3	6	9	12	15
<b>BV/DBV</b>							
	400				77,8	87,8	93,7
	600				71,1	83,4	91,2
	800			45,5	63,2	77,9	87,9
	1000		22,2	36,9	54,5	71,1	83,5
	1200		16,6	29,0	45,6	63,3	77,9
	1400	6,3	12,2	22,2	37,0	54,6	71,2
	1600	4,5	8,9	16,6	29,1	45,7	63,3
<b>DAV/CONT</b>							
	400				70,0	82,7	90,8
	600				61,9	77,0	87,3
	800			35,7	53,2	70,0	82,7
	1000		15,9	27,9	44,3	62,0	77,0
	1200		11,7	21,3	35,7	53,3	70,1
	1400	4,3	8,4	15,9	28,0	44,4	62,1
	1600	3,0	6,1	11,7	21,4	35,8	53,4

Tabla 66. Tabla de índices pronósticos. Predicciones del riesgo (%) de HIV grave y/o muerte según el peso, CRIB y la continuidad del trazado aEEG en las primeras 12h de vida

## IV.F Limitaciones y fortalezas

La imposibilidad de disponer del monitor de función cerebral en todas las ocasiones que ha tenido lugar un parto pretérmino en nuestro hospital ha limitado el tamaño muestral desde una muestra potencial de 300 pacientes a ser finalmente 92 pacientes los incluidos. La comparación de las principales variables perinatales entre aquellos incluidos frente a los no incluidos, en la que se aprecian características perinatales similares, permite descartar la presencia de sesgo de selección en nuestro estudio.

Sí hay que tener en cuenta que el análisis visual pueda estar en cierta manera sesgado ya que, aunque analizados de manera ciega a la identidad del paciente, no se ha mantenido el ciego respecto a la edad posnatal ya que el análisis se ha realizado completo por paciente. Esto puede suponer una sobreestimación de la escala de maduración posnatal, sesgo asimismo reconocido por otros autores (151).

Aunque otros estudios han realizado monitorización en el RNPT, el nuestro tiene la fortaleza de ser un registro continuo en las primeras 72 horas de vida frente a otros estudios cuyo registro en los primeros días es puntual o más tardío (117, 150, 182, 187).

En cuanto al tamaño muestral nuestro estudio es superior a 7 de los 10 estudios publicados en los últimos 12 años que investigan los cambios en la maduración del registro aEEG en RNPT normales (tabla 62 del apartado discusión). Los 26 pacientes con HIV grave y/o muerte también suponen un número superior a algunas de las series de los últimos 7 años si bien sería deseable tener un mayor tamaño muestral para conseguir una potencia mayor en nuestros resultados. Este tamaño muestral, aunque aceptable, no nos ha permitido obtener todas las respuestas que nos planteábamos, quedando algunos resultados en tendencia y otros en los que a pesar de comprobar la diferencia de proporciones no podemos

más que describirlo como parte de nuestro análisis, sin poder hacer inferencias aplicables a la población general.

Dado el interés suscitado por el tema con numerosos grupos realizando estudios de monitorización de función cerebral, hemos podido comprobar cómo el análisis visual cualitativo y semicuantitativo es válido y reproducible. Los coeficientes de correlación intraclase respecto a la concordancia intra e interobservado descritos por otros autores así lo han demostrado, si bien se podría valorar como limitación de este trabajo no haber evaluado esta concordancia.

El análisis de los registros aEEG tenía como objetivos evaluar los cambios normales o madurativos y aquellos que se pudieran relacionar con HIV grave y/o muerte. Hubiera sido de interés el estudio de las crisis registradas en las primeras 72 horas o una monitorización a más largo plazo que permita una mejor evaluación de los cambios madurativos o, en su caso, de los cambios tras la presencia de HIV grave.

La principal fortaleza del estudio es haber conseguido, con suficiente potencia y validez, un modelo predictivo de HIV grave y/o muerte a través del registro aEEG en las primeras 72 horas de vida. El manejo inicial del RNPT es uno de los momentos más delicados de la asistencia neonatal y sólo a través del mejor conocimiento del estado de nuestros pacientes en las primeras horas de vida podremos conseguir que ese manejo se optimice y con él los resultados pronósticos.

## IV.G Relevancia y aplicabilidad de los resultados

La mejora de la supervivencia de los RNPT MBP y la elevada incidencia de daño neurológico en estos niños hace que sea prioritario investigar marcadores que permitan la detección precoz de aquellos con mal pronóstico en su neurodesarrollo. La complicación neurológica más frecuente en estos neonatos y que, por

tanto, más condiciona su pronóstico a largo plazo, es la HIV. Aunque en las últimas décadas ha disminuido la incidencia de HIV grave gracias a la optimización de los cuidados intensivos neonatales, la HIV sigue siendo un reto para el neonatólogo. Hoy día conocemos los factores fisiopatológicos implicados en la aparición de esta complicación, pero no disponemos de medidas preventivas ni terapéuticas eficaces. Gran parte de nuestra incapacidad en demostrar la eficacia de medidas preventivas recae en no poder determinar qué RNPT van a desarrollar una HIV y cuáles no.

Algunos investigadores han intentado conseguir este objetivo mediante la detección de proteínas en suero que solo estarían presentes en él en caso de daño neuronal. Otros han intentado el diagnóstico precoz mediante la determinación de citoquinas y enzimas en sangre materna y de cordón umbilical. Otros grupos, como el nuestro, intentan definir esta población de RNPT MBP en alto riesgo de complicaciones neurológica y afectación de su neurodesarrollo mediante pruebas de neuroimagen o neurofisiológicas como el MFC mediante aEEG descrita en este estudio.

Si conseguimos definir aquellos RNPT MBP con mayor riesgo de presentar HIV podríamos instaurar medidas preventivas o neuroprotectoras que eviten los factores desencadenantes de esta complicación de la prematuridad. Quizás, con la mejor selección de los pacientes que el aEEG nos proporciona, medidas preventivas del desarrollo de la HIV que hoy día son de incierta eficacia, como la administración de indometacina, factor VII activado recombinante o plasma fresco, podrían ser estudiadas y, en su caso, instauradas en la práctica clínica. Además, si el aEEG en los primeros días de vida se demuestra como una herramienta eficaz en la predicción de una alteración en el neurodesarrollo, podríamos seleccionar a aquellos RNPT MBP candidatos a neuroprotección con fármacos neuroprotectores como la eritropoyetina y/o la indometacina.

Además de esta selección de pacientes en alto riesgo de HIV y daño en su neurodesarrollo para implementar en ellos medidas preventivas y neuroprotectoras, el presente estudio nos ayuda a conocer la maduración cerebral del RNPT MBP normal según su edad gestacional. Conociendo la normalidad de esta maduración, podremos estudiar los efectos que las intervenciones que se llevan a cabo en estos recién nacidos para mantener su estabilidad tienen sobre su maduración cerebral. Así, podríamos comprobar en tiempo real si una determinada intervención altera la normal función cerebral y, así, evitarla o modificarla en la medida en que restaure la normalidad de esta función.

## V. CONCLUSIONES



- La monitorización de la actividad cerebral mediante el registro aEEG en las primeras 72 horas de vida en RNPT MBP, es una herramienta predictiva de HIV grave y/o muerte.
- El peso al nacer, la escala CRIB y la continuidad en las primeras 12 horas de vida permiten obtener unas predicciones de riesgo de HIV grave y/o muerte fiables a través del modelo predictivo diseñado.
- Los principales cambios aEEG predictivos de HIV grave y/o muerte son:
  - La depresión del trazado de base con una menor continuidad del registro en las primeras 12 horas de vida, esto es presentar registros DBV/BV.
  - La ausencia de CSV en las primeras 72 horas de vida.
- Respecto a las variables perinatales que se relacionan con el registro aEEG resultan de gran interés las escalas de gravedad CRIB, con una ausencia de CVS en relación a una mayor puntuación de la escala en el grupo de 27 a 29 SG, y SNAPPE-II, cuya mayor puntuación se relaciona con una mayor depresión de la continuidad del trazado en el grupo de 27 a 29 SG.
- Respecto a los cambios relacionados con la EG considerados reflejo de la maduración de función cerebral, hemos podido comprobar cómo aquellos pacientes que no desarrollan HIV grave ni fallecen presentan desde las 12 a las 72 horas de vida mayor continuidad, AMI, AB y CSV más maduros y una mayor puntuación en la escala de maduración.



## VI. BIBLIOGRAFÍA



1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
2. Collaborators GBoDS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015.
3. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F, Surveys NCGotNP. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2012;41(4):e1-e15.
4. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-61.
5. Smith PB, Ambalavanan N, Li L, Cotten CM, Laughon M, Walsh MC, et al. Approach to infants born at 22 to 24 weeks' gestation: relationship to outcomes of more-mature infants. *Pediatrics*. 2012;129(6):e1508-16.
6. García-Muñoz Rodrigo F, Díez Recinos AL, García-Alix Pérez A, Figueras Aloy J, Vento Torres M. Changes in perinatal care and outcomes in newborns at the limit of viability in Spain: the EPI-SEN Study. *Neonatology*. 2015;107(2):120-9.
7. Moro M, Figueras-Aloy J, Fernández C, Doménech E, Jiménez R, Pérez-Rodríguez J, et al. Mortality for newborns of birthweight less than 1500 g in Spanish neonatal units (2002-2005). *Am J Perinatol*. 2007;24(10):593-601.
8. Ness AB, Y.Sung, J. F. Preterm Labor, in *Preterm Birth: Prevention and Management*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2010.
9. Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ, Group VICS. Outcomes at age 2 years of infants < 28 weeks' gestational age born in Victoria in 2005. *J Pediatr*. 2010;156(1):49-53.e1.
10. Donohue PK, Boss RD, Shepard J, Graham E, Allen MC. Intervention at the border of viability: perspective over a decade. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(10):902-6.
11. Chan K, Ohlsson A, Synnes A, Lee DS, Chien LY, Lee SK, et al. Survival, morbidity, and resource use of infants of 25 weeks' gestational age or less. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(1):220-6.

12. Institute of Medicine Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy O. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Behrman RE, Butler AS, editors. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Washington (DC): National Academies Press (US) National Academy of Sciences; 2007.
13. Moro M, Pérez-Rodríguez J, Figueras-Aloy J, Fernández C, Doménech E, Jiménez R, et al. PredischARGE morbidities in extremely and very low-birth-weight infants in Spanish neonatal units. *Am J Perinatol*. 2009;26(5):335-43.
14. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF, et al. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA*. 2003;289(9):1124-9.
15. Schlapbach LJ, Adams M, Proietti E, Aebischer M, Grunt S, Borradori-Tolsa C, et al. Outcome at two years of age in a Swiss national cohort of extremely preterm infants born between 2000 and 2008. *BMC Pediatr*. 2012;12:198.
16. Hintz SR, Kendrick DE, Wilson-Costello DE, Das A, Bell EF, Vohr BR, et al. Early-childhood neurodevelopmental outcomes are not improving for infants born at <25 weeks' gestational age. *Pediatrics*. 2011;127(1):62-70.
17. Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M, Neonatal Research Network Jp. Outcomes of infants born at 22 and 23 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2013;132(1):62-71.
18. Sutton PS, Darmstadt GL. Preterm birth and neurodevelopment: a review of outcomes and recommendations for early identification and cost-effective interventions. *J Trop Pediatr*. 2013;59(4):258-65.
19. de Jong M, Verhoeven M, van Baar AL. School outcome, cognitive functioning, and behaviour problems in moderate and late preterm children and adults: a review. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(3):163-9.
20. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008;371(9608):261-9.
21. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(6):728-37.
22. Barre N, Morgan A, Doyle LW, Anderson PJ. Language abilities in children who were very preterm and/or very low birth weight: a meta-analysis. *J Pediatr*. 2011;158(5):766-74.e1.

23. Luu TM, Ment L, Allan W, Schneider K, Vohr BR. Executive and memory function in adolescents born very preterm. *Pediatrics*. 2011;127(3):e639-46.
24. Delobel-Ayoub M, Arnaud C, White-Koning M, Casper C, Pierrat V, Garel M, et al. Behavioral problems and cognitive performance at 5 years of age after very preterm birth: the EPIPAGE Study. *Pediatrics*. 2009;123(6):1485-92.
25. Pike K, Brocklehurst P, Jones D, Kenyon S, Salt A, Taylor D, et al. Outcomes at 7 years for babies who developed neonatal necrotising enterocolitis: the ORACLE Children Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(5):F318-22.
26. Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*. 2009;124(2):717-28.
27. Vohr BR, Msall ME, Wilson D, Wright LL, McDonald S, Poole WK. Spectrum of gross motor function in extremely low birth weight children with cerebral palsy at 18 months of age. *Pediatrics*. 2005;116(1):123-9.
28. Robertson CM, Watt MJ, Yasui Y. Changes in the prevalence of cerebral palsy for children born very prematurely within a population-based program over 30 years. *JAMA*. 2007;297(24):2733-40.
29. Marret S, Ancel PY, Marpeau L, Marchand L, Pierrat V, Larroque B, et al. Neonatal and 5-year outcomes after birth at 30-34 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*. 2007;110(1):72-80.
30. Platt MJ, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *The Lancet*. 2007;369(9555):43-50.
31. Himmelmann K, Hagberg G, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. X. Prevalence and origin in the birth-year period 1999-2002. *Acta Paediatr*. 2010;99(9):1337-43.
32. Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, Stinson DA, Scott H, Wood E. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study. *Pediatrics*. 2006;118(6):e1621-6.
33. Williams J, Lee KJ, Anderson PJ. Prevalence of motor-skill impairment in preterm children who do not develop cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(3):232-7.

34. Pedersen SJ, Sommerfelt K, Markestad T. Early motor development of premature infants with birthweight less than 2000 grams. *Acta Paediatr.* 2000;89(12):1456-61.
35. Johnson S, Fawke J, Hennessy E, Rowell V, Thomas S, Wolke D, et al. Neurodevelopmental disability through 11 years of age in children born before 26 weeks of gestation. *Pediatrics.* 2009;124(2):e249-57.
36. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ.* 2012;345:e7961.
37. Synnes AR, Anson S, Baum J, Usher L. Incidence and pattern of hearing impairment in children with  $\leq 800$  g birthweight in British Columbia, Canada. *Acta Paediatr.* 2012;101(2):e48-54.
38. Davis AS, Hintz SR, Van Meurs KP, Li L, Das A, Stoll BJ, et al. Seizures in extremely low birth weight infants are associated with adverse outcome. *J Pediatr.* 2010;157(5):720-5.e1-2.
39. de Vries LS, van Haastert IC, Benders MJ, Groenendaal F. Myth: cerebral palsy cannot be predicted by neonatal brain imaging. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(5):279-87.
40. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics.* 2005;115(4):997-1003.
41. Vohr B. Long-term outcomes of moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clin Perinatol.* 2013;40(4):739-51.
42. Maalouf EF, Duggan PJ, Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan F, Azzopardi D, et al. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics.* 2001;107(4):719-27.
43. Volpe JJ, Kinney HC, Jensen FE, Rosenberg PA. The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant. *Int J Dev Neurosci.* 2011;29(4):423-40.
44. Leviton A, Gilles F. Ventriculomegaly, delayed myelination, white matter hypoplasia, and "periventricular" leukomalacia: how are they related? *Pediatr Neurol.* 1996;15(2):127-36.
45. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med.* 2006;355(7):685-94.

46. Back SA. Perinatal white matter injury: the changing spectrum of pathology and emerging insights into pathogenetic mechanisms. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2006;12(2):129-40.
47. Volpe JJ. The encephalopathy of prematurity--brain injury and impaired brain development inextricably intertwined. *Semin Pediatr Neurol.* 2009;16(4):167-78.
48. Haynes RL, Sleeper LA, Volpe JJ, Kinney HC. Neuropathologic studies of the encephalopathy of prematurity in the late preterm infant. *Clin Perinatol.* 2013;40(4):707-22.
49. Uria-Avellanal C, Marlow N, Rennie JM. Outcome following neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013;18(4):224-32.
50. Nardou R, Ferrari DC, Ben-Ari Y. Mechanisms and effects of seizures in the immature brain. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013;18(4):175-84.
51. Hayashi-Kurahashi N, Kidokoro H, Kubota T, Maruyama K, Kato Y, Kato T, et al. EEG for predicting early neurodevelopment in preterm infants: an observational cohort study. *Pediatrics.* 2012;130(4):e891-7.
52. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol.* 2009;8(1):110-24.
53. Kuban KC. White-matter disease of prematurity, periventricular leukomalacia, and ischemic lesions. *Dev Med Child Neurol.* 1998;40(8):571-3.
54. Gazzolo D, Bruschetti M, Lituania M, Serra G, Bonacci W, Michetti F. Increased urinary S100B protein as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants: correlation with the grade of hemorrhage. *Clin Chem.* 2001;47(10):1836-8.
55. Gazzolo D, Marinoni E, Giovannini L, Letizia C, Serra G, Di Iorio R. Circulating adrenomedullin is increased in preterm newborns developing intraventricular hemorrhage. *Pediatr Res.* 2001;50(4):544-7.
56. Poralla C, Hertfelder HJ, Oldenburg J, Müller A, Bartmann P, Heep A. Elevated interleukin-6 concentration and alterations of the coagulation system are associated with the development of intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *Neonatology.* 2012;102(4):270-5.
57. Phalen AG, Kirkby S, Dysart K. The 5-minute Apgar score: survival and short-term outcomes in extremely low-birth-weight infants. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2012;26(2):166-71.

58. Forsblad K, Källén K, Marsál K, Hellström-Westas L. Apgar score predicts short-term outcome in infants born at 25 gestational weeks. *Acta Paediatr.* 2007;96(2):166-71.
59. Ment LR, Hirtz D, Hüppi PS. Imaging biomarkers of outcome in the developing preterm brain. *Lancet Neurol.* 2009;8(11):1042-55.
60. Watanabe K, Hayakawa F, Okumura A. Neonatal EEG: a powerful tool in the assessment of brain damage in preterm infants. *Brain Dev.* 1999;21(6):361-72.
61. Neubauer D, Osredkar D, Paro-Panjan D, Skofljanec A, Derganc M. Recording conventional and amplitude-integrated EEG in neonatal intensive care unit. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15(5):405-16.
62. Hellström-Westas L, Rosén I. Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(6):503-11.
63. Vanhatalo S, Kaila K. Development of neonatal EEG activity: from phenomenology to physiology. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(6):471-8.
64. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2005;365(9460):663-70.
65. de Vries LS, Toet MC. Amplitude integrated electroencephalography in the full-term newborn. *Clin Perinatol.* 2006;33(3):619-32, vi.
66. Glass HC. Neonatal neurocritical care: overlooked neurologic syndromes. *Pediatr Neurol.* 2012;47(6):466-7.
67. de Vries LS, Hellström-Westas L. Role of cerebral function monitoring in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(3):F201-7.
68. SAINT-ANNE-DARGASSIES S. [Not Available]. *Etudes Neonatales.* 1955;4(2):71-116.
69. Prechtl HFR. *The Neurological Examination of the Fullterm Newborn Infant.* 2nd edn. Clinics in Developmental Medicine No. 631977.
70. Nugent KJ, Brazelton TB. *Clinics in Developmental Medicine, Volume 190 : Neonatal Behavioral Assessment Scale (4th Edition).* London, GBR: Mac Keith Press; 2011.

71. Einspieler C, Prechtl HF, Ferrari F, Cioni G, Bos AF. The qualitative assessment of general movements in preterm, term and young infants--review of the methodology. *Early Hum Dev.* 1997;50(1):47-60.
72. Amiel-Tison C, A. G. Évaluation neurologique du nouveau né et du nourisson. Paris1980.
73. Burtner PA. The Neurological Assessment of the Preterm and Full-Term Newborn Infant - 2nd Edition. By Lilly Dubowitz, Victor Dubowitz, and Eugenio Mercuri. London: Mac Keith Press (Clinics in Developmental Medicine), distributed by Cambridge University Press. 1999, pp 155, £35; US\$ 59.95. ISBN 1 898 683158. *Developmental medicine and child neurology.* 2000;42(8):573-.
74. S DLM, Dubowitz LMS, Dubowitz V, Mercuri E. The neurological assessment of the preterm and full-term newborn infant: Mac Keith; 1999.
75. Dubowitz L, Mercuri E, Dubowitz V. An optimality score for the neurologic examination of the term newborn. *J Pediatr.* 1998;133(3):406-16.
76. Mercuri E, Guzzetta A, Laroche S, Ricci D, vanhaastert I, Simpson A, et al. Neurologic examination of preterm infants at term age: comparison with term infants. *J Pediatr.* 2003;142(6):647-55.
77. Romeo DM, Cioni M, Palermo F, Cilauro S, Romeo MG. Neurological assessment in infants discharged from a neonatal intensive care unit. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;17(2):192-8.
78. Romeo DM, Cioni M, Scoto M, Pizzardi A, Romeo MG, Guzzetta A. Prognostic value of a scorable neurological examination from 3 to 12 months post-term age in very preterm infants: a longitudinal study. *Early Hum Dev.* 2009;85(6):405-8.
79. Buckley KM, Taylor GA, Estroff JA, Barnewolt CE, Share JC, Paltiel HJ. Use of the mastoid fontanelle for improved sonographic visualization of the neonatal midbrain and posterior fossa. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168(4):1021-5.
80. Luna JA, Goldstein RB. Sonographic visualization of neonatal posterior fossa abnormalities through the posterolateral fontanelle. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174(2):561-7.
81. Hintz SR, Slovis T, Bulas D, Van Meurs KP, Perritt R, Stevenson DK, et al. Interobserver reliability and accuracy of cranial ultrasound scanning interpretation in premature infants. *J Pediatr.* 2007;150(6):592-6, 6.e1-5.

82. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR, et al. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(2):F134-40.
83. Laptook AR, O'Shea TM, Shankaran S, Bhaskar B, Network NN. Adverse neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight infants with a normal head ultrasound: prevalence and antecedents. *Pediatrics.* 2005;115(3):673-80.
84. Neil JJ, Inder TE. Imaging perinatal brain injury in premature infants. *Semin Perinatol.* 2004;28(6):433-43.
85. Nanba Y, Matsui K, Aida N, Sato Y, Toyoshima K, Kawataki M, et al. Magnetic resonance imaging regional T1 abnormalities at term accurately predict motor outcome in preterm infants. *Pediatrics.* 2007;120(1):e10-9.
86. De Vries LS, Groenendaal F, van Haastert IC, Eken P, Rademaker KJ, Meiners LC. Asymmetrical myelination of the posterior limb of the internal capsule in infants with periventricular haemorrhagic infarction: an early predictor of hemiplegia. *Neuropediatrics.* 1999;30(6):314-9.
87. Nosarti C, Rushe TM, Woodruff PW, Stewart AL, Rifkin L, Murray RM. Corpus callosum size and very preterm birth: relationship to neuropsychological outcome. *Brain.* 2004;127(Pt 9):2080-9.
88. Berman JI, Glass HC, Miller SP, Mukherjee P, Ferriero DM, Barkovich AJ, et al. Quantitative fiber tracking analysis of the optic radiation correlated with visual performance in premature newborns. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(1):120-4.
89. Inder TE, Warfield SK, Wang H, Hüppi PS, Volpe JJ. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics.* 2005;115(2):286-94.
90. Peterson BS, Anderson AW, Ehrenkranz R, Staib LH, Tageldin M, Colson E, et al. Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlates in term and preterm infants. *Pediatrics.* 2003;111(5 Pt 1):939-48.
91. Martinussen M, Fischl B, Larsson HB, Skranes J, Kulseng S, Vangberg TR, et al. Cerebral cortex thickness in 15-year-old adolescents with low birth weight measured by an automated MRI-based method. *Brain.* 2005;128(Pt 11):2588-96.
92. Shah DK, Anderson PJ, Carlin JB, Pavlovic M, Howard K, Thompson DK, et al. Reduction in cerebellar volumes in preterm infants: relationship to

- white matter injury and neurodevelopment at two years of age. *Pediatr Res.* 2006;60(1):97-102.
93. Limperopoulos C, Bassan H, Gauvreau K, Robertson RL, Sullivan NR, Benson CB, et al. Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioral disability in survivors? *Pediatrics.* 2007;120(3):584-93.
  94. Steriade M, Gloor P, Llinás RR, Lopes de Silva FH, Mesulam MM. Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1990;76(6):481-508.
  95. Hellstrom-Westas L, De Vries LS, Rosen I. Atlas of amplitude-integrated EEGs in the newborn. Informa Healthcare UK. 2008;Second edition.
  96. Kostović I, Jovanov-Milosević N. The development of cerebral connections during the first 20-45 weeks' gestation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(6):415-22.
  97. Bayatti N, Moss JA, Sun L, Ambrose P, Ward JF, Lindsay S, et al. A molecular neuroanatomical study of the developing human neocortex from 8 to 17 postconceptional weeks revealing the early differentiation of the subplate and subventricular zone. *Cereb Cortex.* 2008;18(7):1536-48.
  98. Kostović I, Judas M. Correlation between the sequential ingrowth of afferents and transient patterns of cortical lamination in preterm infants. *Anat Rec.* 2002;267(1):1-6.
  99. Antonini A, Shatz CJ. Relation Between Putative Transmitter Phenotypes and Connectivity of Subplate Neurons During Cerebral Cortical Development. *Eur J Neurosci.* 1990;2(9):744-61.
  100. Kostović I, Kostović-Srzentić M, Benjak V, Jovanov-Milošević N, Radoš M. Developmental dynamics of radial vulnerability in the cerebral compartments in preterm infants and neonates. *Front Neurol.* 2014;5:139.
  101. Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development. *Neuropsychol Rev.* 2010;20(4):327-48.
  102. G. AC. *Activité électrique cérébrale du nouveauné.* SHP: Paris; 1950.
  103. F. P. *Contribution à l'étude de l'EEG normal et pathologique du nouveauné:* Toulouse; 1953.
  104. HUGHES JG, DAVIS BC, BRENNAN ML. Electroencephalography of the newborn infant. VI. Studies on premature infants. *Pediatrics.* 1951;7(5):707-12.

105. Lamblin MD, André M, Challamel MJ, Curzi-Dascalova L, d'Allest AM, De Giovanni E, et al. [Electroencephalography of the premature and term newborn. Maturation aspects and glossary]. *Neurophysiol Clin.* 1999;29(2):123-219.
106. André M, Lamblin MD, d'Allest AM, Curzi-Dascalova L, Moussalli-Salefranque F, S Nguyen The T, et al. Electroencephalography in premature and full-term infants. Developmental features and glossary. *Neurophysiol Clin.* 2010;40(2):59-124.
107. Hellström-Westas L, Rosén I, Svenningsen NW. Cerebral function monitoring during the first week of life in extremely small low birthweight (ESLBW) infants. *Neuropediatrics.* 1991;22(1):27-32.
108. Prechtl HF. The behavioural states of the newborn infant (a review). *Brain Res.* 1974;76(2):185-212.
109. Wallois F. Synopsis of maturation of specific features in EEG of premature neonates. *Neurophysiol Clin.* 2010;40(2):125-6.
110. Toet MC, van der Meij W, de Vries LS, Uiterwaal CS, van Huffelen KC. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated electroencephalogram (cerebral function monitor) and standard electroencephalogram in neonates. *Pediatrics.* 2002;109(5):772-9.
111. Rosén I. The physiological basis for continuous electroencephalogram monitoring in the neonate. *Clin Perinatol.* 2006;33(3):593-611, v.
112. Maynard D, Prior PF, Scott DF. Device for continuous monitoring of cerebral activity in resuscitated patients. *Br Med J.* 1969;4(5682):545-6.
113. Viniker DA, Maynard DE, Scott DF. Cerebral function monitor studies in neonates. *Clin Electroencephalogr.* 1984;15(4):185-92.
114. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Laptook AR, Bara R, Ehrenkranz RA, et al. Predictive value of an early amplitude integrated electroencephalogram and neurologic examination. *Pediatrics.* 2011;128(1):e112-20.
115. Zhang D, Liu Y, Hou X, Zhou C, Luo Y, Ye D, et al. Reference values for amplitude-integrated EEGs in infants from preterm to 3.5 months of age. *Pediatrics.* 2011;127(5):e1280-7.
116. Azzopardi D. Predictive value of the amplitude integrated EEG in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: data from a randomised trial of therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;99(1):F80-2.

117. Olischar M, Klebermass K, Kuhle S, Hulek M, Kohlhauser C, Rücklinger E, et al. Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks' gestational age. *Pediatrics*. 2004;113(1 Pt 1):e61-6.
118. Sisman J, Campbell DE, Brion LP. Amplitude-integrated EEG in preterm infants: maturation of background pattern and amplitude voltage with post-menstrual age and gestational age. *J Perinatol*. 2005;25(6):391-6.
119. Hellström-Westas L. Continuous electroencephalography monitoring of the preterm infant. *Clin Perinatol*. 2006;33(3):633-47, vi.
120. Soubasi V, Mitsakis K, Nakas CT, Petridou S, Sarafidis K, Griva M, et al. The influence of extrauterine life on the aEEG maturation in normal preterm infants. *Early Hum Dev*. 2009;85(12):761-5.
121. Bowen JR, Paradisis M, Shah D. Decreased aEEG continuity and baseline variability in the first 48 hours of life associated with poor short-term outcome in neonates born before 29 weeks gestation. *Pediatr Res*. 2010;67(5):538-44.
122. Rennie JM, Chorley G, Boylan GB, Pressler R, Nguyen Y, Hooper R. Non-expert use of the cerebral function monitor for neonatal seizure detection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(1):F37-40.
123. Hellström-Westas L. Comparison between tape-recorded and amplitude-integrated EEG monitoring in sick newborn infants. *Acta Paediatr*. 1992;81(10):812-9.
124. Hellström-Westas L, Rosén I, de Vries LS, Greisen G. Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants. *NeoReviews*. 2006;7(2):e76-e87.
125. Thornberg E, Thiringer K. Normal pattern of the cerebral function monitor trace in term and preterm neonates. *Acta Paediatr Scand*. 1990;79(1):20-5.
126. Burdjalov VB, S Spitzer, AR, editor. Cerebral function monitoring: a new scoringsystem for the evaluation of brain maturation in neonates. . *Pediatrics*2003.
127. Verma UL, Archbald F, Tejani NA, Handwerker SM. Cerebral function monitor in the neonate. I: Normal patterns. *Dev Med Child Neurol*. 1984;26(2):154-61.

128. Thornberg E, Ekstromjodal B. CEREBRAL FUNCTION MONITORING - A METHOD OF PREDICTING OUTCOME IN TERM NEONATES AFTER SEVERE PERINATAL ASPHYXIA. *Acta Paediatrica*. 1994;83(6):596-601.
129. Burdjalov VF, Baumgart S, Spitzer AR. Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates. *Pediatrics*. 2003;112(4):855-61.
130. Hellström-Westas L, Rosén I, Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;72(1):F34-8.
131. Toet MC, Hellström-Westas L, Groenendaal F, Eken P, de Vries LS. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81(1):F19-23.
132. Thorngren-Jerneck K, Hellstrom-Westas L, Ryding E, Rosen I. Cerebral glucose metabolism and early EEG/aEEG in term newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res*. 2003;54(6):854-60.
133. al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics*. 1999;103(6 Pt 1):1263-71.
134. Lombroso CT. Neonatal polygraphy in full-term and premature infants: a review of normal and abnormal findings. *J Clin Neurophysiol*. 1985;2(2):105-55.
135. Kuhle S, Klebermass K, Olischar M, Hulek M, Prusa AR, Kohlhauser C, et al. Sleep-wake cycles in preterm infants below 30 weeks of gestational age. Preliminary results of a prospective amplitude-integrated EEG study. *Wien Klin Wochenschr*. 2001;113(7-8):219-23.
136. Hagmann CF, Robertson NJ, Azzopardi D. Artifacts on electroencephalograms may influence the amplitude-integrated EEG classification: a qualitative analysis in neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2006;118(6):2552-4.
137. Suk D, Krauss AN, Engel M, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography in the NICU: frequent artifacts in premature infants may limit its utility as a monitoring device. *Pediatrics*. 2009;123(2):e328-32.
138. Shellhaas RA, Clancy RR. Characterization of neonatal seizures by conventional EEG and single-channel EEG. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(10):2156-61.

139. Wusthoff CJ, Shellhaas RA, Clancy RR. Limitations of single-channel EEG on the forehead for neonatal seizure detection. *J Perinatol.* 2009;29(3):237-42.
140. Quigg M, Leiner D. Engineering aspects of the quantified amplitude-integrated electroencephalogram in neonatal cerebral monitoring. *J Clin Neurophysiol.* 2009;26(3):145-9.
141. Hellström-Westas L, De Vries L, Rosén I. Atlas of amplitude-integrated EEGs in the newborn. Second ed. Healthcare I, editor2008.
142. Bell AH, Greisen G, Pryds O. Comparison of the effects of phenobarbitone and morphine administration on EEG activity in preterm babies. *Acta Paediatr.* 1993;82(1):35-9.
143. Herbertz S, Pulzer F, Gebauer C, Panhofer M, Robel-Tillig E, Knüpfer M. The effect of maturation and sedation on amplitude-integrated electroencephalogram of the preterm neonate: results of a prospective study. *Acta Paediatr.* 2006;95(11):1394-9.
144. Hellström-Westas L, Westgren U, Rosén I, Svenningsen NW. Lidocaine for treatment of severe seizures in newborn infants. I. Clinical effects and cerebral electrical activity monitoring. *Acta Paediatr Scand.* 1988;77(1):79-84.
145. Bernet V, Latal B, Natalucci G, Doell C, Ziegler A, Wohlrab G. Effect of sedation and analgesia on postoperative amplitude-integrated EEG in newborn cardiac patients. *Pediatr Res.* 2010;67(6):650-5.
146. Nguyen The Tich S, Vecchierini MF, Debillon T, Péréon Y. Effects of sufentanil on electroencephalogram in very and extremely preterm neonates. *Pediatrics.* 2003;111(1):123-8.
147. Shany E, Benzaquen O, Friger M, Richardson J, Golan A. Influence of antiepileptic drugs on amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatr Neurol.* 2008;39(6):387-91.
148. van Leuven K, Groenendaal F, Toet MC, Schobben AF, Bos SA, de Vries LS, et al. Midazolam and amplitude-integrated EEG in asphyxiated full-term neonates. *Acta Paediatr.* 2004;93(9):1221-7.
149. Supcun S, Kutz P, Pielemeier W, Roll C. Caffeine increases cerebral cortical activity in preterm infants. *J Pediatr.* 2010;156(3):490-1.
150. Lee HJ, Kim HS, Kim SY, Sim GH, Kim ES, Choi CW, et al. Effects of postnatal age and aminophylline on the maturation of amplitude-integrated electroencephalography activity in preterm infants. *Neonatology.* 2010;98(3):245-53.

151. Natalucci G, Hagmann C, Bernet V, Bucher HU, Rousson V, Latal B. Impact of perinatal factors on continuous early monitoring of brain electrocortical activity in very preterm newborns by amplitude-integrated EEG. *Pediatr Res.* 2014;75(6):774-80.
152. Flisberg A, Kjellmer I, Löfhede J, Löfgren N, Rosa-Zurera M, Lindecrantz K, et al. Does indomethacin for closure of patent ductus arteriosus affect cerebral function? *Acta Paediatr.* 2010;99(10):1493-7.
153. Chalak LF, Sikes NC, Mason MJ, Kaiser JR. Low-voltage aEEG as predictor of intracranial hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Neurol.* 2011;44(5):364-9.
154. Hellström-Westas L, Bell AH, Skov L, Greisen G, Svenningsen NW. Cerebro-electrical depression following surfactant treatment in preterm neonates. *Pediatrics.* 1992;89(4 Pt 1):643-7.
155. van den Berg E, Lemmers PM, Toet MC, Klaessens JH, van Bel F. Effect of the "InSure" procedure on cerebral oxygenation and electrical brain activity of the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(1):F53-8.
156. Wikström S, Ley D, Hansen-Pupp I, Rosén I, Hellström-Westas L. Early amplitude-integrated EEG correlates with cord TNF-alpha and brain injury in very preterm infants. *Acta Paediatr.* 2008;97(7):915-9.
157. ter Horst HJ, Jongbloed-Pereboom M, van Eykern LA, Bos AF. Amplitude-integrated electroencephalographic activity is suppressed in preterm infants with high scores on illness severity. *Early Hum Dev.* 2011;87(5):385-90.
158. Hellström-Westas L, Rosén I, Svenningsen NW. Cerebral complications detected by EEG-monitoring during neonatal intensive care. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1989;360:83-6.
159. Gürses D, Kiliç I, Sahiner T. Effects of hyperbilirubinemia on cerebrocortical electrical activity in newborns. *Pediatr Res.* 2002;52(1):125-30.
160. Wikstrom S, Pupp IH, Rosen I, Norman E, Fellman V, Ley D, et al. Early single-channel aEEG/EEG predicts outcome in very preterm infants. *Acta Paediatr.* 2012;101(7):719-26.
161. Olischar M, Waldhoer T, Berger A, Fuiko R, Weninger M, Klebermass-Schrehof K. Amplitude-integrated electroencephalography in male newborns < 30weeks' of gestation and unfavourable neurodevelopmental outcome at three years is less mature when compared to females. *Acta Paediatrica.* 2013;102(10):E443-E8.

162. Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R, Eshel R, Toledano-Alhadeef H, Rotstein M, et al. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study. *J Child Neurol.* 2007;22(5):580-7.
163. Schwindt E, Thaller C, Czaba-Hnizdo C, Giordano V, Olischar M, Waldhoer T, et al. Being Born Small for Gestational Age Influences Amplitude-Integrated Electroencephalography and Later Outcome in Preterm Infants. *Neonatology.* 2015;108(2):81-7.
164. Greisen G, Hellström-Westas L, Lou H, Rosén I, Svenningsen NW. EEG depression and germinal layer haemorrhage in the newborn. *Acta Paediatr Scand.* 1987;76(3):519-25.
165. Sohn JA, Kim HS, Lee EH, Lee J, Lee JA, Choi CW, et al. Developmental change of amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants with intraventricular hemorrhage. *Early Hum Dev.* 2013;89(12):961-6.
166. Olischar M, Klebermass K, Waldhoer T, Pollak A, Weninger M. Background patterns and sleep-wake cycles on amplitude-integrated electroencephalography in preterms younger than 30 weeks gestational age with peri-/intraventricular haemorrhage. *Acta Paediatr.* 2007;96(12):1743-50.
167. Benavente-Fernández I, Lubián-López SP, Jiménez-Gómez G, Lechuga-Sancho AM, Garcia-Alloza M. Low-voltage pattern and absence of sleep-wake cycles are associated with severe hemorrhage and death in very preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2015;174(1):85-90.
168. Watanabe K, Hakamada S, Kuroyanagi M, Yamazaki T, Takeuchi T. Electroencephalographic study of intraventricular hemorrhage in the preterm newborn. *Neuropediatrics.* 1983;14(4):225-30.
169. Clancy RR, Tharp BR, Enzman D. EEG in premature infants with intraventricular hemorrhage. *Neurology.* 1984;34(5):583-90.
170. Hellström-Westas L, Klette H, Thorngren-Jerneck K, Rosén I. Early prediction of outcome with aEEG in preterm infants with large intraventricular hemorrhages. *Neuropediatrics.* 2001;32(6):319-24.
171. Soubasi V, Mitsakis K, Sarafidis K, Griva M, Nakas CT, Drossou V. Early abnormal amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) is associated with adverse short-term outcome in premature infants. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(6):625-30.

172. Kidokoro H, Kubota T, Hayashi N, Hayakawa M, Takemoto K, Kato Y, et al. Absent cyclicity on aEEG within the first 24 h is associated with brain damage in preterm infants. *Neuropediatrics*. 2010;41(6):241-5.
173. Robertson JD. Prevention of intraventricular haemorrhage: a role for recombinant activated factor VII? *J Paediatr Child Health*. 2006;42(6):325-31.
174. Smit E, Odd D, Whitelaw A. Postnatal phenobarbital for the prevention of intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD001691.
175. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2001;344(26):1966-72.
176. Al-Wassia H, Shah PS. Efficacy and safety of umbilical cord milking at birth: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2015;169(1):18-25.
177. Synnes AR, Macnab YC, Qiu Z, Ohlsson A, Gustafson P, Dean CB, et al. Neonatal intensive care unit characteristics affect the incidence of severe intraventricular hemorrhage. *Med Care*. 2006;44(8):754-9.
178. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529-34.
179. Brouwer AJ, Groenendaal F, Benders MJ, de Vries LS. Early and late complications of germinal matrix-intraventricular haemorrhage in the preterm infant: what is new? *Neonatology*. 2014;106(4):296-303.
180. Burgos Rodríguez R, Bobenrieth Astete MA, Calzas Urrutia A, Chicharro Molero JA, Ocaña Riola R, Perea-Milla López E, et al. Metodología de investigación y escritura científica en clínica. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública; 1998. 522 p.
181. Doménech Massons JM, Navarro Pastor JB. Regresión logística binaria, multinomial, de Poisson y binomial negativa. 7ª. ed. Barcelona: Signo; 2014.
182. Niemarkt HJ, Jennekens W, Maartens IA, Wassenberg T, van Aken M, Katgert T, et al. Multi-channel amplitude-integrated EEG characteristics in preterm infants with a normal neurodevelopment at two years of corrected age. *Early Hum Dev*. 2012;88(4):209-16.

183. Griesmaier E, Burger C, Ralser E, Neubauer V, Kiechl-Kohlendorfer U. Amplitude-integrated electroencephalography shows mild delays in electrocortical activity in preterm infants born small for gestational age. *Acta Paediatrica*. 2015;104(7):E283-E8.
184. Griesmaier E, Enot DP, Bachmann M, Neubauer V, Hellström-Westas L, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. Systematic characterization of amplitude-integrated EEG signals for monitoring the preterm brain. *Pediatr Res*. 2012.
185. Klebermass K, Olischar M, Waldhoer T, Fuiko R, Pollak A, Weninger M. Amplitude-integrated EEG pattern predicts further outcome in preterm infants. *Pediatr Res*. 2011;70(1):102-8.
186. Vecchierini MF, André M, d'Allest AM. Normal EEG of premature infants born between 24 and 30 weeks gestational age: terminology, definitions and maturation aspects. *Neurophysiol Clin*. 2007;37(5):311-23.
187. Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Natsume J, Watanabe K. Evaluation of brain maturation in pre-term infants using conventional and amplitude-integrated electroencephalograms. *Clin Neurophysiol*. 2011;122(10):1967-72.
188. Bolduc ME, Du Plessis AJ, Sullivan N, Khwaja OS, Zhang X, Barnes K, et al. Spectrum of neurodevelopmental disabilities in children with cerebellar malformations. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(5):409-16.
189. Klebermass K, Kuhle S, Kohlhauser-Vollmuth C, Pollak A, Weninger M. Evaluation of the Cerebral Function Monitor as a tool for neurophysiological surveillance in neonatal intensive care patients. *Childs Nerv Syst*. 2001;17(9):544-50.
190. Soubasi V, Mitsakis K, Nakas CT, Petridou S, Sarafidis K, Griva M, et al. The influence of extrauterine life on the aEEG maturation in normal preterm. *Early Hum Dev*. 2009;85(12):761-5.
191. Griesmaier E, Enot DP, Bachmann M, Neubauer V, Hellström-Westas L, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. Systematic characterization of amplitude-integrated EEG signals for monitoring the preterm brain. *Pediatr Res*. 2013;73(2):226-35.
192. Reynolds LC, Pineda RG, Mathur A, Vavasseur C, Shah DK, Liao S, et al. Cerebral maturation on amplitude-integrated electroencephalography and perinatal exposures in preterm infants. *Acta Paediatrica*. 2014;103(3):E96-E100.
193. Benavente-Fernández I, Lubián-López SP, Jiménez-Gómez G, Lechuga-Sancho AM, Garcia-Alloza M. Low-voltage pattern and absence of sleep-wake

- cycles are associated with severe hemorrhage and death in very preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2014.
194. Osredkar D, Toet MC, van Rooij LG, van Huffelen AC, Groenendaal F, de Vries LS. Sleep-wake cycling on amplitude-integrated electroencephalography in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2005;115(2):327-32.
  195. Yerushalmy-Feler A, Marom R, Peylan T, Korn A, Haham A, Mandel D, et al. Electroencephalographic characteristics in preterm infants born with intra-uterine growth restriction. *J Pediatr.* 2014;164(4):756-61.e1.
  196. Klebermass-Schrehof K, Rona Z, Waldhör T, Czaba C, Beke A, Weninger M, et al. Can neurophysiological assessment improve timing of intervention in posthaemorrhagic ventricular dilatation? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(4):F291-7.
  197. Natalucci G, Rousson V, Bucher HU, Bernet V, Hagmann C, Latal B. Delayed cyclic activity development on early amplitude-integrated EEG in the preterm infant with brain lesions. *Neonatology.* 2013;103(2):134-40.
  198. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr.* 2001;138(1):92-100.
  199. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network. *Lancet.* 1993;342(8865):193-8.

## VII. ANEXOS



## VII.A Anexo 1. Certificado del responsable de la sección



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

Yo, Simón Lubián López, Jefe de Sección de Neonatología del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz, certifico que:

- El proyecto “Estudio Del Electroencefalograma Integrado Por Amplitud Normal Y Patológico, Y Su Relación Con El Pronóstico, En Recién Nacidos Prematuros De Muy Bajo Peso Al Nacimiento” presentado por Isabel Benavente Fernández está aceptado para ser realizado en la sección de Neonatología de nuestro centro, el Hospital Universitario Puerta del Mar.
- Dicho proyecto se encuentra enmarcado dentro de la Línea de Investigación que se está llevando a cabo en Neonatología de HU Puerta del Mar del “Estudio de enfermedad de sustancia blanca del recién nacido pretérmino de muy bajo peso, a través del estudio de las vías inflamatoria, isquémica y genética.”, proyecto multidisciplinar, en el que colaboran los Servicios de Radiología, Genética y la Unidad de Investigación.
- Existen actualmente en la Unidad de Neonatología los medios materiales necesarios para la realización de este proyecto.

Lo certifico a instancias de la interesada en Cádiz, a 21 de julio de 2008

Fdo:

Dr. Lubián López

Jefe de Sección de Neonatología

## VII.B Anexo 2. Hoja de información al paciente y consentimientos informados



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

### *HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTOS INFORMADOS*

#### **a. Hoja de información al participante en un estudio de investigación clínica**

Título del estudio “Estudio Del Electroencefalograma Integrado Por Amplitud Normal Y Patológico, Y Su Relación Con El Pronóstico, En Recién Nacidos Prematuros De Muy Bajo Peso Al Nacimiento”

Investigador principal: Isabel Benavente Fernández. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Sección de Neonatología. Teléfono de Secretaría: 956002314

Centro: Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

#### **INTRODUCCION**

Se le invita a participar en un estudio que ha sido aprobado por la Subcomisión de Investigación/Subcomisión de Ética del Hospital Universitarios Puerta del Mar

Por favor, lea esta hoja informativa con atención. La Dra. Isabel Benavente Fernández le aclarará las dudas que le puedan surgir.

#### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Su participación en este estudio es voluntaria y usted puede anular su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin que por ello se altere su relación con el médico ni se produzca perjuicio en su tratamiento o en la atención que usted pueda necesitar.

#### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

El objetivo de este estudio consiste en monitorizar la función cerebral de los recién nacidos pretérmino, para ello se le realizarán las siguientes pruebas:



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

- En la primeras horas de vida se pondrán unos electrodos de electroencefalografía (4), que nos servirán para dicha monitorización, que tendrá una duración variable, en condiciones óptimas unas 48- 72 horas.

La duración del estudio es de 3 años

En este estudio participarán 100 pacientes

La colocación de los electrodos se realiza en condiciones de asepsia y no suponen para el recién nacido molestia alguna. La monitorización de la función cerebral supone, no sólo un avance hacia el mejor conocimiento del desarrollo cerebral del recién nacido prematuro, sino también la optimización de los cuidados que damos a nuestros pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Las muestras de sangre se almacenarán en una seroteca habilitada para el estudio en la Unidad de Investigación, se conservarán durante un tiempo no superior a tres años, siendo custodiadas por el equipo de investigación (Unidad de Investigación, 9ª planta, investigadores clínicos de la Unidad de Neonatología: Dra. Benavente y Dr. Lubián). Se conservarán adecuadamente etiquetadas con el número de historia del paciente, siendo utilizadas exclusivamente para el propósito del estudio.

#### **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

La información que se obtenga servirá para mejorar la atención a los pacientes que ingresen en este centro, acercándonos a un mayor conocimiento del desarrollo neurológico de los recién nacidos prematuros, la madurez del trazado electroencefalográfico, su evolución y los cambios asociados a posibles eventos adversos durante su ingreso. El estudio de éstos trazados electroencefalográficos junto a los marcadores inflamatorios en sangre (citoquinas) es de gran interés para la posible identificación en el futuro de pacientes con mayor riesgo a desarrollar lesión neurológica derivada de la prematuridad.

Es posible que su hijo/a usted no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio.



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

### COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Su participación en el estudio no supondrá ningún gasto para usted.

### CONFIDENCIALIDAD

Sus datos serán tratados con la más absoluta confidencialidad según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador responsable del ensayo, Dra Benavente Fdez, (Secretaría de Neonatología, 3ª planta Hospital Universitario Puerta del Mar, teléfono de contacto: 956002314).

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal o los colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

Si se publican los resultados del estudio, sus datos personales no serán publicados y su identidad permanecerá anónima.

### RETIRADA DEL CONSENTIMIENTO

Usted puede retirar su consentimiento en cualquier momento sin tener que dar explicaciones. Si usted no desea participar más en el estudio y usted lo quiere así, todas sus muestras identificables serán destruidas para evitar la realización de un nuevo análisis.



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

También debe saber que puede ser excluido del ensayo si (el promotor) o los investigadores del estudio lo consideran oportuno.

Usted tiene derecho a estar informado de cualquier proyecto de nuevos análisis del material identificable retenido no previsto en este estudio. El investigador podría tener que pedirle un nuevo consentimiento que usted podría rechazar.

Antes de firmar, lea detenidamente el documento, haga todas las preguntas que considere oportunas, y si lo desea, consúltelo con todas las personas que considere necesario. En caso de duda debe dirigirse al Dra. Benavente Fernández.

Firma del paciente:

Nombre:

Fecha:

Firma del Investigador:

Nombre:

Fecha:



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

#### b. Modelo de consentimiento informado por escrito

Título del estudio "Estudio de la Monitorización de Función Cerebral precoz en el recién nacido pretérmino de muy bajo peso"

Promotor: Isabel Benavente Fernández.

Yo (nombre y apellidos) \_\_\_\_\_

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

\_\_\_\_\_  
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FECHA:

FIRMA DEL PARTICIPANTE



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

**c. Modelo de consentimiento oral ante testigos**

Título del estudio "Estudio de la Monitorización de Función Cerebral precoz en el recién nacido pretérmino de muy bajo peso"

Promotor: Isabel Benavente Fernández.

Yo (nombre y apellidos) \_\_\_\_\_ declaro bajo mi responsabilidad que \_\_\_\_\_ (nombre del participante en el estudio)

Ha recibido la hoja de información sobre el estudio.

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

Ha sido informado por:

· \_\_\_\_\_

(nombre del investigador)

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.

FECHA:

FIRMA DEL TESTIGO



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

#### d. Modelo de consentimiento del representante

Título del estudio "Estudio de la Monitorización de Función Cerebral precoz en el recién nacido pretérmino de muy bajo peso"

Promotor: Isabel Benavente Fernández.

Yo (nombre y apellidos) \_\_\_\_\_ en calidad de  
\_\_\_\_\_ (relación con el participante) de  
\_\_\_\_\_ (nombre del participante en el estudio)

He leído la hoja de información sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

· \_\_\_\_\_  
(nombre del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

En mi presencia se ha dado a \_\_\_\_\_ (nombre del participante en el ensayo) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que \_\_\_\_\_ (nombre del participante en el ensayo) participe en este estudio.

FECHA:

FIRMA DEL REPRESENTANTE

## VII.C Anexo 3. Certificado Comité ética



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

D. <sup>a</sup> MÓNICA SALDAÑA VALDERAS COMO SECRETARIA DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA  
INVESTIGACIÓN DE CÁDIZ

## HACE CONSTAR

Que en su reunión de fecha 30 de julio de 2015 se ha revisado el proyecto de tesis en el que participa D. <sup>a</sup> **Isabel Benavente Fernández** como investigadora principal titulado:

**Estudio del electroencefalograma integrado por amplitud normal y patológico, y su relación con el pronóstico, en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacimiento.**

Y hace constar que el citado proyecto es viable,

Que presenta suficiente rigor metodológico,

Que la evaluación de costes económicos es correcta,

Que con respecto a su vertiente ética el proyecto cumple los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.

Y para que así conste, firmo la presente en Cádiz a 21 de septiembre de 2015



HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR  
Avda. Ana de Viya, 21 - 11009 - CADIZ  
Teléfono, 956 00 21 00  
www.hupm.com

## VII.D Anexo 4. SNAPPE-II

<b>Peso al nacer</b>	
750-999	10
<750	17
<b>Pequeño para la edad gestacional</b>	
No	0
Si	12
<b>Apgar &lt; 7 a los 5 minutos</b>	
No	0
Si	18
<b>Presión arterial media</b>	
20-29 mmHg	9
< 20 mmHg	19
<b>pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	
1.0 a 2.4	5
0.33 a 0.99	16
<0.33	28
<b>pH más bajo</b>	
7,1-7,19	7
<7,1	16
<b>Convulsiones (&gt;1)</b>	19
<b>Diuresis</b>	
0.1 a 0.9 ml/kg/h	5
< 0.1 ml/kg/h	18

Tabla 67. SNAPPE-II. (198)

## VII.E Anexo 5. CRIB

<b>Peso al nacer</b>	
< 1350	0
851-1350	1
701-850	4
<=700	7
<b>Semanas de gestación</b>	
> 24	0
<=24	1
<b>Malformaciones congénitas</b>	
Ninguna	0
Sin riesgo vital	1
Con riesgo vital	3
<b>Máximo exceso de bases en primeras 12 horas (mmol/l)</b>	
> -7	0
7 a -9,9	1
10 a 14,9	2
<= -15	3
<b>Mínima FiO2 en primeras 12 horas</b>	
<= 0,4	0
0,41-0,6	2
0,61-0,9	3
0,91-1	4
<b>Máxima FiO2 en primeras 12 horas</b>	
<= 0,4	0
0,41-0,8	1
0,81-0,9	3
0,91-1	5

Tabla 68. CRIB (199)

## VII.F Anexo 6. Cronograma ecografía transfontanelar

Hospital Universitario Puerta del Mar |

**CRONOGRAMA DE ECOGRAFIA TRANSFONTANELAR**

	<30 SG	31- 35 SG
AL INGRESO EN UCIN	X	X
DÍA 1	X	
DÍA 2	X	
DÍA 3	X	
DÍA 4	X	
DÍA 7	X	X
SEMANAL HASTA LAS 32 SG	X	
35 SG	X	X
EDAD CORREGIDA TÉRMINO	X	X
PREVIA AL ALTA	X	

En los pretérminos de < de 26 semanas de gestación se realiza ecografía diaria también entre los días 4-7



## VII.G Anexo 7. Hoja de análisis aEEG



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

### Análisis de registros aEEG

**" ESTUDIO DEL ELECTROENCEFALOGRAMA INTEGRADO POR AMPLITUD NORMAL Y PATOLÓGICO, Y SU RELACIÓN CON EL PRONÓSTICO, EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO DE NACIMIENTO "**

#### CONTINUIDAD

- BAJO VOLTAJE
- DISCONTINUO DE BAJO VOLTAJE (mín < 3, máx 15-30  $\mu$ V)
- DISCONTINUO DE ALTO VOLTAJE (mín: 3-5, máx. 20-40  $\mu$ V)
- CONTÍNUO (mín.> 5, máx. 20-40  $\mu$ V)

#### CICLOS SUEÑO VIGILIA

- AUSENTES: variación en la línea de base < 2 $\mu$ V
- INMADUROS: alguna variación cíclica (> 2  $\mu$ V) con ciclos < 20 min
- DESARROLLADOS: variación sinusoidal claramente identificable  $\geq$  20 min

#### AMPLITUD DEL MARGEN INFERIOR

- DEPRESIÓN SEVERA (<3 $\mu$ V)
- DEPRESIÓN MODERADA (3-5  $\mu$ V)
- ELEVADO (>5  $\mu$ V)

#### ANCHO DE BANDA

- MUY DEPRIMIDO
- MUY INMADURO
- INMADURO
- MADURANDO
- MADURO

ANCHO DE BANDA	MARGEN INTERIOR
<15 $\mu$ V	< 5 $\mu$ V
>15 $\mu$ V	
>20 $\mu$ V	
15-20 $\mu$ V	> 5 $\mu$ V
<15 $\mu$ V	

Bowen JR, Paradisis M, Shah D. Decreased aEEG Continuity and Baseline Variability in the first 48 Hours of Life Associated With Poor Short-term Outcome in Neonates Born Before 29 Weeks Gestation. Ped Res. Vol 67, No 5, 2010

Soubasi V, Mitsakis K, Nakas CT et al. The influence of extrauterine life on the aEEG maturation in normal preterm infants . Early Human Development - December 2009 (Vol. 85, Issue 12, Pages 761-765



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

SCORE	CONT.	CICLOS	Margen inferior	Ancho, amplitud, m. Inferior
0	discontinuo	ninguno	< 3 $\mu$ V	Muy deprimido: estrecho ( $\leq 15\mu$ V) y margen bajo (5 $\mu$ V)
1	discontinuo	alguna onda	3-5 $\mu$ V	Muy inmaduro: ancho (>20 $\mu$ V) o medio (15-20 $\mu$ V) y margen bajo (5 $\mu$ V)
2	continuo	algunos ciclos	>5	Inmaduro: ancho (>20 $\mu$ V) y margen alto
3		ciclos con interrupciones		Madurando: medio (15-20 $\mu$ V) y margen alto (>5 $\mu$ V)
4		ciclos sin interrupciones		Maduro: estrecho (<15 $\mu$ V) y margen alto (>5 $\mu$ V)
5		ciclos maduros y regulares		

(1) 1. Burdjalov VF, Baumgart S, Spitzer AR. Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates. *Pediatrics*. 2003;112(4):855-61.

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR

Avenida Ana de Viya, 21 - 11009 Cádiz  
Teléfono 956 00 21 00 [www.hugm.com](http://www.hugm.com)

VIII. PREMIOS RECIBIDOS Y  
ARTÍCULO PUBLICADO RELACIONADOS  
CON LA TESIS



VII CONGRESO IBEROAMERICANO DE NEONATOLOGÍA-SIBEN  
 V REUNION DEL CAPITULO DE ENFERMERIA -SIBEN  
 Noviembre, 8-12 de 2010  
 PALACIO DE CONVENCIONES DE LA HABANA, CUBA



La Sociedad Iberoamericana de Neonatología SIBEN

Certifica que el trabajo:

**“Valor pronóstico a corto plazo del análisis cualitativo del registro de electroencefalografía integrada por amplitud en prematuros menores de 32 semanas de gestación.”**

de la autora **Dra. Isabel Benavente Fernández** ha recibido el premio para la mejor presentación oral durante el VII Congreso Iberoamericano de Neonatología que tomó lugar en la Ciudad de la Habana, 8-12 noviembre de 2010.

Dr. Augusto Sola  
 Presidente de SIBEN

Dr. Fernando Domínguez Dieppa  
 Presidente del VII Congreso



EXCMO. COLEGIO OFICIAL DE MÉDICOS  
DE LA PROVINCIA DE CÁDIZ

PREMIO ANUAL DEL COLEGIO  
A favor de la Colegiada

Dra. Doña ISABEL BENAVENTE FERNANDEZ

Autora del trabajo titulado: “Valor de la monitorización de función cerebral en el pretérmino”

Cádiz, a 27 de Junio de 2014

El Presidente

Dr. Juan Antonio Repetto López

*Low-voltage pattern and absence of sleep-wake cycles are associated with severe hemorrhage and death in very preterm infants*

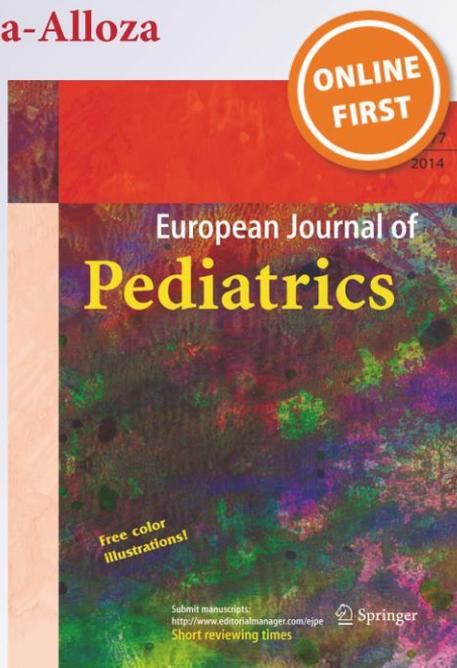
**Isabel Benavente-Fernández, Simón Pedro Lubián-López, Gema Jiménez-Gómez, Alfonso María Lechuga-Sancho & Monica Garcia-Alloza**

European Journal of Pediatrics

ISSN 0340-6199

Eur J Pediatr

DOI 10.1007/s00431-014-2360-0



 Springer

Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Berlin Heidelberg. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at [link.springer.com](http://link.springer.com)".



*Author's personal copy*

Eur J Pediatr

Neurophysiological studies using video electroencephalograms (EEG) and amplitude-integrated EEGs (aEEG) allow real-time monitoring of cerebral activity. Previous studies have demonstrated that aEEG is a useful tool in the prognosis of full-term newborns with hypoxic ischemic encephalopathy [2, 9, 17] to the point that it has been used as inclusion criteria in some trials showing the neuroprotective effect of hypothermia in moderate or severe cases [9].

The aEEG recordings in premature newborns are still not considered a routine technique, even though multiple studies regarding normal and pathological aEEG tracings in this population have been conducted and published in recent years [12, 16, 17, 20]. The main characteristic of the EEG recordings in premature newborns is discontinuity. This pattern is defined as periods of bursts of high-voltage activity followed by periods of attenuated low-voltage activity (interburst interval). As gestational age increases the interburst intervals decrease evolving toward a continuous recording at full term [1, 21]. The aEEG recording allows to study this evolution from a discontinuous tracing to a more continuous one, as the gestational age increases (see Fig. 1), as well as the assessment of

the sleep-wake cycles (SWC) (increasingly mature with greater gestational age), the bandwidth, and the amplitude of the inferior margin. As a result, some evaluation scores for the aEEG recording in premature newborns have been described [4, 5, 14, 19]. The changes in the aEEG recordings have not only been associated with normal cerebral maturation but also with the presence of neurological lesions and with both short- and long-term neurological prognosis [7, 14, 20].

The objective of this prospective observational study is to identify changes in the aEEG in the first 72 h of life in premature newborns with VLBW that can be associated to severe neurological lesion/death.

#### Patients and methods

##### Study design

A prospective cohort study was conducted from June 2009 to September 2012 in the NICU at the Hospital Universitario Puerta del Mar, Cadiz, Spain.

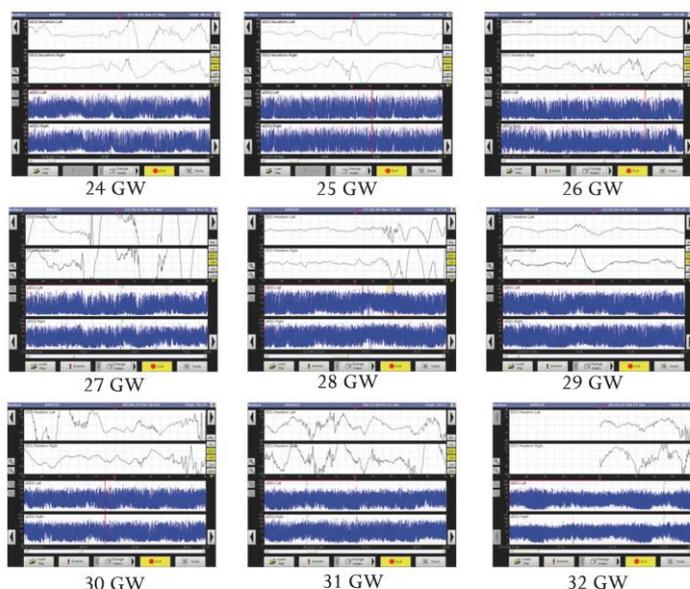


Fig. 1 Normal aEEG tracings from 24 to 32 gestational weeks (GW)

Springer

Author's personal copy

Eur J Pediatr

Study subjects

Inclusion criteria were premature newborns with a birth weight  $\leq 1,500$  g and/or  $\leq 32$  weeks of gestational age.

Exclusion criteria were major congenital defects, cerebral malformations, and infections involving central nervous system (if suggested by ultrasonograph findings of congenital infections: calcification, lenticulostraiate vasculopathy, subependymal cysts, ventriculomegaly, abnormal periventricular white matter echogenicity, and microcephaly).

Variables

The following perinatal variables were collected: gender, birth weight, gestational age at birth, type of birth, Apgar scores at 1, 5, and 10 min, systolic and diastolic blood pressure at the time of admission to the NICU, score for neonatal acute physiology perinatal extension (SNAP-PE), clinical risk index for babies (CRIB) score, respiratory support, and the use of inotropic, sedatives, and antiepileptic drugs during the first 4 days of life.

A cranial ultrasound was performed in the first 3 days of life and later on, at weekly intervals. A severe neurological lesion was defined as the presence of grade III intraventricular hemorrhage (IVH) and/or intraparenchymatous hyperechogenicity [15, 19, 20].

*aEEG* Cerebral function was monitored using aEEG recording during the first 72 h of life. The recording was started after checking the clinical stability of the patient at the time of admission to the NICU. The electrodes were placed in the standard locations C3, P3, C4, and

P4 (in such a way that two biparietal channels are being monitored). The monitoring equipment used was the Brainz BRM3 (Brainz Instrument Ltd., New Zealand). The aEEG tracing from standard EEG signal was obtained as previously described [10]. The aEEG tracings were evaluated independently by two researchers (S.L., I.B.), who were blinded to the patient's identity and prognosis, as well as to each other's assessments.

The study was conducted in the following three 2-h time periods: 12–14, 46–48, and 70–72 h of life.

The tracings were evaluated following previously published criteria [4, 5, 19], based on the four main components of the aEEG tracing: continuity, SWC, lower margin amplitude (LMA), and bandwidth (BW) (Fig. 2).

Data analysis

Data are presented in a descriptive manner, using the average standard deviation ( $\pm$ ) or the median (min-max), according to the variable's distribution. Statistical analysis was conducted using SPSS®, version 18. Pearson's chi-squared test was used in order to compare two dichotomous variables; Fisher's exact test was used when the expected frequency was less than 5; and Student's *t* test was used to compare two populations/groups.

The study was approved by the Ethical Committee of our institution (Hospital Puerta del Mar Investigation Subcommittee) following international ethic recommendations (Helsinki Declaration) and based on current Spanish legislation (Oviedo Apostille Convention). Written informed parental consent was obtained in each case.

**Fig. 2** Evaluation criteria based on the four main components of the aEEG tracing: continuity, sleep-wake cycles, lower margin amplitude, and bandwidth. Adapted from Bowen et al. [4] and Soubasi et al. [19]

<b>CONTINUITY</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•LOW VOLTAGE</li> <li>•LOW VOLTAGE DISCONTINUOUS (min &lt; 3, max 15–30 <math>\mu</math>V)</li> <li>•HIGH VOLTAGE DISCONTINUOUS (min: 3–5, max. 20–40 <math>\mu</math>V)</li> <li>•CONTINUOUS (min&gt; 5, max. 20–40 <math>\mu</math>V)</li> </ul>
<b>SLEEP-WAKE CYCLES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•ABSENT: change from baseline &lt; 2<math>\mu</math>V</li> <li>•INMATURE: some cyclic changes (&gt; 2 <math>\mu</math>V) with cycles &lt; 20 min</li> <li>•DEVELOPED: clearly identifiable sinusoidal changes <math>\geq</math> 20 min</li> </ul>
<b>LOWER MARGIN AMPLITUDE (LMA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•SEVERE DEPRESSION (&lt;3<math>\mu</math>V)</li> <li>•MODERATE DEPRESSION (3–5 <math>\mu</math>V)</li> <li>•ELEVATED (&gt;5 <math>\mu</math>V)</li> </ul>
<b>BANDWIDTH (BW)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•VERY DEPRESSED (BW &lt;15<math>\mu</math>V, LMA &lt;5<math>\mu</math>V)</li> <li>•VERY INMATURE (BW &gt;15<math>\mu</math>V, LMA &lt;5<math>\mu</math>V)</li> <li>•INMATURE (BW &gt;20<math>\mu</math>V, LMA &gt;5<math>\mu</math>V)</li> <li>•MATURING (BW 15–20<math>\mu</math>V, LMA &gt;5<math>\mu</math>V)</li> <li>•MADURED (BW &lt;15<math>\mu</math>V, LMA &gt;5<math>\mu</math>V)</li> </ul>

Author's personal copy

Eur J Pediatr

**Results**

## Population studied

The study population included 92 preterm infants, ranging from 23 to 32 weeks of gestation, from June 2009 to September 2012.

Three hundred eligible preterms were admitted to the NICU during the study period. The main limitation to patient recruitment in this study was aEEG monitor availability (one device in NICU). There were 208 patients not included and 92 included. There are differences in perinatal characteristics between both groups with a higher CRIB score in the included group ( $p=0.027$ ) and a lower median birth weight (not significant,  $p=0.071$ ) (Table 1). Once patients were admitted to the NICU and stable in terms of cardiorespiratory support, we would prioritize monitoring more critical patients (i.e., in multiple pregnancies); this might explain differences in birth weight and death rates (not statistically significant).

The median age, similar to the mean gestational age, was 28 weeks (23–32). Severe IVH (grade III or intraparenchymatous hyperchogenicity) was diagnosed by ultrasound in 14 subjects (15 %). Twenty-one (22.8 %) preterm infants died, 9 (43 %) of which had severe IVH. Twenty-six patients (28 %) had neurological lesion and/or died. Table 2 shows the distribution of the main perinatal variables studied based on the combined neurological lesion/death outcome. When perinatal variables studied were included in a logistic regression model, only CRIB had statistical significance in 24–26 gestational age group, with an odds ratio (OR)=2.03 (95 % confidence interval (CI) 1.03–4). Those patients with CRIB>4 have an OR of 5.4 (95 % CI 1.25–23.69) of having low-voltage compared to those with CRIB<4. No comedication, sedatives (only in one patient), or anti-epileptic drugs were used.

**Table 1** Perinatal characteristics of patients included during the study period compared to those also born and were not included

	Included (92)	Not included (208)	<i>p</i> value
Birth weight (g)	980 (775–1,155)	1,160 (400–1,500)	0.071
Gestational age (weeks)	27.97 (2.31)	28.7 (2.37)	0.9356
Death	22.8 %	18.8 %	0.252
Apgar 1 min	6 (4–7)	6 (0–9)	0.319
Apgar 5 mins	8 (6.5–8)	8 (1–10)	0.318
CRIB	4.1 (3.4)	3.2 (3.8)	0.027*

Quantitative data expressed in mean (standard deviation), except birth weight and Apgar scores which are expressed in median (range)

\* $p<0.05$

Springer

**Table 2** Perinatal characteristics of the study population related to outcome

	Neurological lesion/death		<i>p</i> value
	Yes	No	
Birth weight (g)	800 (415–1,400)	990 (400–1,710)	$p=0.001^*$
Gestational age (weeks)	27 (2.4)	28.3 (2.2)	$p=0.006^*$
Apgar 1 min	4.39 (2.2)	5.95 (2)	$p=0.003^*$
Apgar 5 min	6.35 (1.5)	7.65 (1.5)	$p=0.000^*$
Vaginal birth	6/26 (23 %)	13/66 (20 %)	$p=0.7$
Systolic blood pressure	47.91 (10.66)	48.87 (11.8)	$p=0.662$
Diastolic blood pressure	27.27 (7.3)	28.07 (8)	$p=0.8$
SNAP-PE	40.64 (25.4)	24.23 (18.68)	$p=0.004^*$
CRIB	6 (1–15)	2 (0–15)	$p=0.000^*$
Inotropic drug use	14/25 (56 %)	18/46 (39 %)	$p=0.014^*$
Mechanical ventilation	23/25 (92 %)	38/65 (58 %)	$p=0.002^*$

Quantitative data expressed in mean (standard deviation), except birth weight and CRIB which are expressed in median (range)

\* $p<0.05$

## aEEG recordings

The mean duration of the tracings was 57.85 h in the first 72 h of life. The mean time to commence aEEG recordings was 2 h. The initial tracing was discontinuous in 87 % of the cases whereas in 7.6 % of the cases, a low-voltage tracing was identified in the first 14 h of life. In 6 out of 77 subjects (7.8 %) without neurological lesions, low-voltage tracings were observed during one or more study periods, while low-voltage tracings were observed in up to 4 out of the 14 subjects (28.6 %) with neurological lesions ( $p=0.044$ , Fisher's exact test). A statistically relevant relationship was also established between the presence of low-voltage tracings and death ( $p=0.015$ ) and the combined neurological lesion/death outcome ( $p=0.01$ ) (Fig. 3).

In the first study period, very depressed BW (<15  $\mu$ V BW and LMA <5  $\mu$ V) was observed in 10 (38.5 %) patients with neurological lesion/death and in 13 (19.7 %) lesion-free patients. Whereas differences did not reach statistical significance, a relevant trend was observed when both groups were compared ( $p=0.06$ ).

Those preterm infants with absence of SWC in the first 72 h of life had a greater incidence of severe IVH, although this finding was not statically significant ( $p=0.094$ ). On the other hand, a statistically significant association was found between the absence of SWC and death (Pearson's chi-squared test,  $p=0.03$ ).

Greater continuity of the baseline tracing in the last study period, at 72 h of life, was associated with an absence of severe IVH ( $p=0.014$ ).

Author's personal copy

Eur J Pediatr

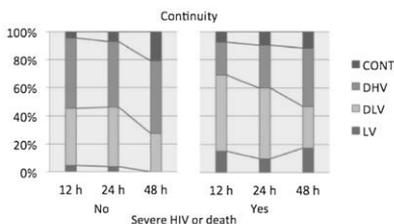


Fig. 3 aEEG continuity findings in the three study periods related to outcome. Cont continuous, DHV discontinuous high voltage, DLV discontinuous low voltage, LV low voltage

### Discussion

In our study, we analyzed the aEEG characteristics in 92 VLBW preterm infants. The baseline aEEG pattern was discontinuous in the majority of the patients (87 %), and we encountered a statistically significant relationship between a low-voltage baseline recording and poor short-term neurological prognosis.

The evolution of the baseline tracing toward a greater continuity in the first 72 h was associated with an absence of serious neurological lesions. The absence of SWC was related to a poor neurological prognosis, and a statistically significant relationship was also observed with the death outcome.

Previous published studies regarding the maturation of the aEEG recording in extremely premature newborns show an evolution from discontinuous low-voltage baseline tracings without SWC, in younger gestational age, toward a more continuous pattern with a maturation of the SWC [12–14, 18, 22, 24]. Our study shows that such evolution has prognostic value, since the continuity of the tracing at 72 h of life is associated to an absence of severe neurological lesion.

In recent years, various research groups have studied the relationship between the low-voltage tracing in the first days of life and the development of severe neurological lesion. It is therefore feasible that low-voltage tracing in the first days of life may serve as an early detection tool for patients at high risk of developing severe neurological lesions or dying. Following this idea, previous studies, that quantitatively analyze data from the aEEG recording, have not only confirmed this relationship but also have also allowed the collection of more precise data on the subject. In this sense, Bowen et al. [4] found that a percentage of continuity <80 % in the tracing is a predictor of a poor short-term prognosis because it identified 83 % of the patients who later died or suffered severe neurological lesions. It is noteworthy that whereas specific software packages are being developed to allow a quantitative analysis of the recordings, these are not widely available yet.

Regarding previous studies of the aEEG tracing in the first days of life and early prognosis, Soubasi et al. [20] found that

42.85 % of the preterm infants with severe IVH showed a pathological aEEG tracing (burst suppression, continuous low-voltage, inactive) while the rest showed a discontinuous low-voltage tracing. No preterm infants with a normal cranial ultrasound had a pathological tracing. The sample size of this study is comparable to ours; however, the duration of their recording was 5 h, while our average recording duration was 58 h. This time span allowed us to evaluate the early tracing, by selecting periods in the recording with fewer artifacts, frequently found in preterm infants aEEGs. Furthermore, the duration of the recording allows us to evaluate the evolution of the baseline tracing continuously during the first 3 days of life.

Olischar et al. [14] determined that in the first 2 weeks of life, the greater the severity of the periventricular/intraventricular hemorrhage, the greater the frequency of discontinuous low-voltage tracings and the lower the frequency of discontinuous high-voltage tracings. However, the ages of the patients and the duration of the recordings were different in our study, and therefore, the outcomes are not comparable. Moreover, the majority of the patients in Olischar's study were sedated, whereas only one of our patients was sedated. The median age for the first recording in their study was 6 days of age, while in our study, we monitored the first 72 h of life. This allows us to register the moments immediately before and/or during the development of severe intraventricular hemorrhages, which are of greater interest.

Chalak et al. [6] have also evaluated 23–28 weeks of age preterm infants who were on mechanical ventilation and required surfactants, finding in those with severe lesions low-voltage tracings, burst suppression, and discontinuous low voltage. They found a negative predictive value (NPV) of 85 % for the burst suppression tracing, as previously described by Bowen's (86 %) [4] and ours (87.6 % for the presence of low voltage and severe IVH, data not shown). Similar outcomes have been shown by Soubasi et al. [19, 20], who found a NPV of 94.7 % for severe IVH, leukomalacia, or death. Keeping a long-term prognosis in mind, Klebermass et al. (30) found a NPV of 78 % for aEEG in the first week of life with respect to an adverse neurological prognosis at 3 years of age. The accuracy indexes could be improved if the aEEG was analyzed along with other diagnostic techniques, so sensibility and predictive values can be specifically improved, keeping medium and long-term prognosis in mind. This aspect has been shown by the studies performed by El-Dib et al. and others [7, 23] in which an improved diagnostic performance was found when aEEG and ultrasound combined evaluation was performed, and referred to the prognosis at 4 months and 2 years of age, respectively.

In our hands, the absence of SWC is associated with severe neurological lesions and death. These findings are in accordance with previous studies, such as the Kidokoro study [11], whose principal limitation was the reduced number of patients ( $n=12$ ). The study performed by Soubasi et al. [20] showed an

Springer

Author's personal copy

Eur J Pediatr

absence of SWC in 66 % of the patients, whereas the Bowen study [4] presented an absence of SWC in 75 % of the cases with severe IVH. The greater frequency found by Bowen could be due to the younger average gestational age of the patients included (26 weeks) compared to 28 weeks in our case.

Another interesting finding in our study, one which supports findings previously described [14, 20], is that the greater continuity of the tracing in later recordings (in our case at 72 h of life) is related to the absence of severe IVH.

### Conclusions

This study identifies normal and pathological characteristics of the aEEG tracing in preterm infants during the first 72 h of life, supporting the usefulness of the aEEG recording in the neurological evaluation of the preterm patient. The findings suggest a striking negative predictive value, supporting that the baseline pattern and the evolution toward greater continuity at 72 h of life are associated with an absence of severe IVH and provides a useful tool in clinical practice. Also, the low-voltage tracing and the absence of SWC are associated with severe neurological lesions and death.

**Conflict of interest** Authors do not have a financial relationship with the organization that sponsored the research.

### References

- Andre M, Lamblin MD, d'Allest AM, Curzi-Dascalova L, Moussalli-Salefranque F, SNT T, Vecchierini-Blineau ME, Wallois F, Walls-Esquivel E, Plouin P (2010) Electroencephalography in premature and full-term infants. Developmental features and glossary. *Neurophysiol Clin – Clin Neurophysiol* 40:59–124
- Azzopardi D (2013) Predictive value of the amplitude integrated EEG in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: data from a randomised trial of therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 99:F80–F82
- Benavente-Fernandez I, Lubian-Lopez PS, Zuazo-Ojeda MA, Jimenez-Gomez G, Lechuga-Sancho AM (2010) Safety of magnetic resonance imaging in preterm infants. *Acta Paediatr* 99:850–853
- Bowen JR, Paradisis M, Shah D (2010) Decreased aEEG continuity and baseline variability in the first 48 hours of life associated with poor short-term outcome in neonates born before 29 weeks gestation. *Pediatr Res* 67:538–544
- Burdjalov VF, Baumgart S, Spitzer AR (2003) Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates. *Pediatrics* 112:855–861
- Chalal LF, Sikes NC, Mason MJ, Kaiser JR (2011) Low-voltage aEEG as predictor of intracranial hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Neurol* 44:364–369
- El-Dib M, Massaro AN, Glass P, Bulas D, Badrawi N, Orabi A, Aly H (2011) Early amplitude integrated electroencephalography and outcome of very low birth weight infants. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc* 53:315–321
- Glass HC, Bonifacio SL, Shimotake T, Ferriero DM (2011) Neurocritical care for neonates. *Curr Treat Options Neurol* 13:574–589
- Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, Polin RA, Robertson CM, Thoresen M, Whitelaw A, Gunn AJ (2005) Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 365:663–670
- Hellstrom-Westas L, De Vries LS, Rosen I (2008) Atlas of amplitude-integrated EEGs in the newborn. Informa Healthcare UK Second edition
- Kidokoro H, Kubota T, Hayashi N, Hayakawa M, Takemoto K, Kato Y, Okumura A (2010) Absent cyclicity on aEEG within the first 24 h is associated with brain damage in preterm infants. *Neuropediatrics* 41:241–245
- Niemark HJ, Jennekens W, Maartens IA, Wassenberg T, van Aken M, Katger T, Kramer BW, Gavilanes AW, Zimmermann LJ, Bambang Oetomo S, Andriessen P (2012) Multi-channel amplitude-integrated EEG characteristics in preterm infants with a normal neurodevelopment at two years of corrected age. *Early Hum Dev* 88:209–216
- Olischar M, Klebermass K, Kuhle S, Hulek M, Kohlhauser C, Rucklinger E, Pollak A, Weninger M (2004) Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks' gestational age. *Pediatrics* 113:e61–e66
- Olischar M, Klebermass K, Waldhoer T, Pollak A, Weninger M (2007) Background patterns and sleep-wake cycles on amplitude-integrated electroencephalography in preterm younger than 30 weeks gestational age with peri-intraventricular haemorrhage. *Acta Paediatr* 96:1743–1750
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H (1978) Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 92:529–534
- Scoppa A, Casani A, Cocca F, Coletta C, De Luca MG, Di Manso G, Grappone L, Pozzi N, Orfeo L (2012) aEEG in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(Suppl 4):139–140
- Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Laptook AR, Bara R, Ehrenkranz RA, Tyson JE, Goldberg R, Donovan EF, Fanaroff AA, Das A, Poole WK, Walsh M, Higgins RD, Welsh C, Salluh W, Carlo WA, Poindexter B, Stoll BJ, Guillet R, Finer NN, Stevenson DK, Bauer CR (2011) Predictive value of an early amplitude integrated electroencephalogram and neurologic examination. *Pediatrics* 128:e112–e120
- Sisman J, Campbell DE, Brion LP (2005) Amplitude-integrated EEG in preterm infants: maturation of background pattern and amplitude voltage with postmenstrual age and gestational age. *J Perinatol* 25: 391–396
- Soubasi V, Mitsakis K, Nakas CT, Petridou S, Sarafidis K, Griva M, Agakidou E, Drossou V (2009) The influence of extruterine life on the aEEG maturation in normal preterm infants. *Early Hum Dev* 85: 761–765
- Soubasi V, Mitsakis K, Sarafidis K, Griva M, Nakas CT, Drossou V (2012) Early abnormal amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) is associated with adverse short-term outcome in premature infants. *Eur J Paediatr Neurol* 16:625–630
- Vecchierini MF, Andre M, d'Allest AM (2007) Normal EEG of premature infants born between 24 and 30 weeks gestational age: terminology, definitions and maturation aspects. *Neurophysiol Clin – Clin Neurophysiol* 37:311–323
- West CR, Harding JE, Williams CE, Gunning MI, Battin MR (2006) Quantitative electroencephalographic patterns in normal preterm infants over the first week after birth. *Early Hum Dev* 82:43–51
- Wikstrom S, Pupp IH, Rosen I, Norman E, Fellman V, Ley D, Hellstrom-Westas L (2012) Early single-channel aEEG/EEG predicts outcome in very preterm infants. *Acta Paediatr* 101:719–726
- Zhang D, Liu Y, Hou X, Zhou C, Luo Y, Ye D, Ding H (2011) Reference values for amplitude-integrated EEGs in infants from preterm to 3.5 months of age. *Pediatrics* 127:e1280–e1287

 Springer

