

T
1194

 GOBIERNO DE CHILE
SERVICIOS DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO

11936

i24236

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA



Casa abierta al tiempo

EVOLUCIÓN DE LAS RESPUESTAS PROVOCADAS AUDITIVAS DE TALLO CEREBRAL, COMO PREDICTORA DE SECUELAS NEUROLÓGICAS EN NIÑOS CON ENCEFALOPATÍA PERINATAL EN LOS DOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
P R E S E N T A :
GABRIELA DEL PILAR ROMERO ESQUILIANO

COMITÉ TUTORAL:
COTUTOR DR. CARLOS TORNER AGUILAR
COTUTOR DR. ARMANDO TELLO VALDÉS
ASESOR DR. IGNACIO MÉNDEZ RAMÍREZ

MÉXICO, D.F.

ENERO, 2008



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

**Evolución de las respuestas provocadas auditivas de tallo cerebral, como
predictora de secuelas neurológicas en niños con encefalopatía perinatal en
los dos primeros años de vida**

T E S I S
que para obtener el grado de
Doctor en Ciencias Biológicas

P R E S E N T A

Gabriela del Pilar Romero Esquiliano

Comité tutorial:

Cotutor Dr. Carlos Torner Aguilar

Cotutor Dr. Armando Tello Valdés

Asesor Dr. Ignacio Méndez Ramírez

México, D.F. enero 2008.

A mis padres Irma y Gabriel

A Carlos, Edith y Gabriel

A Aristani, Carolina, Nashieli, Karen y Rodrigo

“El doctorado en Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al padrón de Posgrados de Excelencia del CONACYT y además cuenta con el apoyo del mismo Consejo, con el convenio PFP-20-93”.

El jurado designado por la División de Ciencias biológicas y de la Salud de las unidades Iztapalapa y Xochimilco aprobó la tesis que presentó

Gabriela del Pilar Romero Esquiliano

El 7 de enero de 2008


Cotutor Dr. Carlos Alejandro Turner Aguilar


Cotutor Dr. Carlos Armando Tello Valdés


Asesor Dr. Ignacio Méndez Ramírez


Sinodal Dr. Antonio Ysunza Rivera


Sinodal Dr. Hugo Pablo Solís Ortiz

Resumen

Diversos trabajos clínicos han demostrado la utilidad de las respuestas evocadas auditivas de tallo cerebral (RPATC) en la evaluación de los heterogéneos procesos de enfermedad en las etapas pediátricas. Sin embargo, su utilidad como un indicador temprano de alteración y pronóstico del desarrollo no ha sido establecida.

El objetivo del presente estudio fue analizar las RPAATC y determinar las diferencias entre niños lactantes con antecedente en la etapa perinatal de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), encefalopatía hiperbilirrubinémica (EHB), hemorrágica (EHB) o mixta (EM) y niños sanos; con el fin de perfilar funcionalmente a los niños que tienen mayor compromiso funcional, lo que condiciona la presencia de alteraciones o retrasos del desarrollo.

El estudio fue dividido en dos fases, la primera transversal que incluyó a 130 niños con encefalopatía perinatal y 77 niños sanos. La segunda fase incluyó el seguimiento de 31 niños hasta los 24 meses de vida.

Los resultados muestran perfiles funcionales diferentes para los niños sanos y para los niños con encefalopatía. El análisis con conglomerados demostró tres perfiles funcionales en los niños: respuesta rápida, intermedia y tardía. El perfil lento se asoció a la presencia de la encefalopatía. Durante el seguimiento de los niños con encefalopatía el perfil rápido se asoció a un menor desarrollo, mientras que el perfil lento se asoció a porcentajes mejores de desarrollo global en los niños.

Los perfiles neurofisiológicos ayudaron a clasificar a los niños evidenciando procesos funcionales alterados, siendo útiles en la identificación de niños con mayor riesgo de presentar alteraciones del desarrollo.

Abstract

Previous clinical works have demonstrated the utility of the auditory brainstem evoked responses (ABR) in the evaluation of heterogeneous groups of pathologies in children. However, their prognostic value in early stages of the development, have not been clearly established.

The objective of the present study was to analyze the ABR to determine neurophysiological differences between children who suffered in the perinatal stages from hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), hyperbilirubinemia encephalopathy (HBE), hemorrhagic (HBE) or mixed (ME) from healthy children. Specifically, we looked at the neurophysiological profiles that help to differentiate children with more or less compromise of their neurological development.

The study was divided in two phases; the first phase was a cross-sectional that included 130 children with perinatal encephalopathy and 77 healthy children. The second phase included a longitudinal follow up of 31 children until they reached 24 months of life.

The results showed different functional profiles for the healthy children and for the children with encephalopathy. The analysis with conglomerates demonstrated three functional profiles: fast, intermediate and slow responders. The slow responders were associated to the presence of encephalopathy. In the follow up, children with encephalopathy the fast responders showed a delayed neurological development, while the slow responders had better development.

The neurophysiological profiles helped to classify correctly children with altered functional processes, as well as in the identification of children with more risk of presenting alterations of the development.

INDICE

Resumen	4
Índice	6
Índice de tablas	7
Índice de figura y gráficas	9
I. Introducción	10
II. Antecedentes	13
1. La organización funcional del sistema nervioso y el proceso de desarrollo.	13
2. Encefalopatía de origen perinatal.	20
3. Las respuestas provocadas auditivas de tallo cerebral.	32
4. Expresión funcional auditiva y el daño cerebral de origen perinatal.	43
III. Planteamiento del problema	52
IV. Justificación	52
V. Hipótesis	54
VI. Objetivos	54
VII. Material y Métodos	55
VIII. Resultados	67
IX. Discusión	114
X. Conclusiones	128
XI. Referencias bibliográficas	129
XII. Anexos	143

Índice de tablas

Tabla 1	Características de género, edad, tipo y severidad de los niños con encefalopatía perinatal (EP), y de los niños control.	68
Tabla 2	Valores de la media y desviación estándar de las RPATC en los grupos con EP y control.	69
Tabla 3	Valores de media y desviación estándar de las latencias y amplitudes de las ondas I, III y V, y de los intervalos I-III, III-V, I-V, por grupos de edad en los niños con Encefalopatía perinatal y los niños control.	71
Tabla 4	Clasificación de alteraciones a partir de la relación de amplitud V/I, en el grupo control y el grupo con EP.	76
Tabla 5	Distribución de los niños en los perfiles funcionales de acuerdo a la presencia de la encefalopatía perinatal.	79
Tabla 6	Valores de media de latencias, intervalos, amplitudes de las RPATC en los tres perfiles neurofisiológicos en el grupo con EP y control.	80
Tabla 7	Características generales de 31 niños con encefalopatía perinatal	83
Tabla 8	Valores de media y desviación estándar de latencias, intervalos y amplitudes de las ondas I, III y V e intervalos I-III, III-V, I-V, en los 31 niños en seguimiento los 6 y 12 meses de vida.	84
Tabla 9	Valores de media y desviación estándar de latencias, intervalos y amplitudes de acuerdo al tipo de EP: Hipoxia- isquemia (HI), hiperbilirrubinemia (HB) y mixta (M). de 31 niños a los 6 meses de edad.	86
Tabla 10	Valores de media de latencias, intervalos y amplitudes de las RPATC a los 12 meses, de acuerdo a la severidad de la EP.	88
Tabla 11	Valores de media de latencias, intervalos, amplitudes de las RPATC en los tres perfiles neurofisiológicos en 31 niños con EP.	89
Tabla 12	Tres perfiles funcionales y su asociación con las variables independientes.	91
Tabla 13	Valores de media de latencias, intervalos y amplitudes de las RPATC, en el perfil funcional rápido y lento.	93
Tabla 14	Asociación de los perfiles funcionales a los 6 y 12 meses de edad con las variables independientes	96
Tabla 15	Perfil funcional de RPATC a los 6 y 12 meses de los 31 niños en seguimiento.	97
Tabla 16	Características generales de los 21 niños con encefalopatía perinatal (EP) en seguimiento.	98
Tabla 17	Valores de media y desviación estándar de latencias, intervalos y amplitud de las ondas I, III y V e intervalos I-III, III-V, I-V, en los 21 sujetos con EP a los 6 y 24 meses de edad.	99
Tabla 18	Valores de media de latencias, intervalos y amplitudes de las RPATC, en los tres perfiles funcionales obtenidos a los 6 meses de edad.	100
Tabla 19	Valores de media de latencias, intervalos y amplitudes de las RPATC, en los dos perfiles funcionales obtenidos a los 24 meses de edad.	102
Tabla 20	Asociación de los perfiles funcionales a los 6 y 24 meses con las variables independientes.	103
Tabla 21	Cambio o permanencia en el Perfil funcional de RPATC a los 6 y 24 meses de 21 niños en seguimiento.	104
Tabla 22	Perfiles funcionales a los 6 meses de edad y el porcentaje de desarrollo global alcanzado a los 12 y 24 meses de edad de los niños en seguimiento.	107
Tabla 23	Perfiles funcionales a los 6 meses de edad y el porcentaje de desarrollo alcanzado por áreas: motora, adaptativa, lenguaje y personal social a los 12 meses de edad de los niños en seguimiento.	109
Tabla 24	Perfiles funcionales a los 6 meses de edad y el porcentaje de desarrollo alcanzado por áreas: motora, adaptativa, lenguaje y personal social a los 24 meses de edad de los niños en seguimiento.	110

Tabla 25	Tipo de perfil funcional a los 12 meses de edad y su asociación con la evaluación del desarrollo global a los 12 y 24 meses de edad.	111
Tabla 26	Primer modelo multivariado.	112
Tabla 27	Segundo modelo multivariado.	113

Índice de figura y gráficas

Figura 1	Respuesta provocada auditiva de tallo cerebral, características de la morfología de sus ondas, la medición de su latencia y amplitud.	33
Gráfica 1	Variación de las RPATC al cambiar la edad en meses en los grupos con encefalopatía perinatal y control. Se muestran los cambios en ms para las ondas e intervalos, y en μV para la amplitud de las ondas.	72
Gráfica 2	Tres perfiles funcionales obtenidos con los conglomerados a partir de los valores estandarizados de latencias de ondas, intervalos y amplitudes de las RPATC. En la parte inferior se presenta la gráfica de correlación canónica donde se observa la separación de los grupos.	78
Gráfica 3	Análisis de correspondencia entre los perfiles funcionales obtenidos de las RPATC y los perfiles funcionales.	79
Gráfica 4	Comportamiento de los tres perfiles de RPATC en el grupo control.	81
Gráfica 5	Comportamiento de los tres perfiles de RPATC en el grupo con EP.	82
Gráfica 6	Tres perfiles funcionales de las RPATC a los seis meses de vida.	89
Gráfica 7	Análisis de correspondencia de los perfiles funcionales a los 6 meses y el tipo de encefalopatía perinatal.	92
Gráfica 8	Tres perfiles funcionales a los 12 meses de vida, (1) perfil rápido, (2) perfil lento.	93
Gráfica 9	Gráfica de correlación canónica, se observan los tres perfiles funcionales de los 6 meses de vida.	95
Gráfica 10	Gráfica de correlación canónica, se observan los tres perfiles funcionales de los 12 meses de vida.	95
Gráfica 11	Tres perfiles funcionales a los 6 meses de vida. 1 corresponde al perfil rápido, 2 corresponde al intermedio y 3 al lento.	100
Gráfica 12	Dos perfiles funcionales a los 24 meses de vida. 1 corresponde al perfil lento y 2 al perfil rápido.	101
Gráfica 13	Gráfica de Correlación canónica, se presenta la distribución de los perfiles funcionales a los 6 meses de edad.	105
Gráfica 14	Gráfica de Correlación canónica, se presenta la distribución de los perfiles funcionales a los 24 meses de edad.	106
Gráfica 15	Gráfica de correlación canónica del comportamiento de los perfiles funcionales neurofisiológicos a los seis meses de la vida.	108

I. INTRODUCCION

La actividad del cerebro ha sido tema de múltiples investigaciones teóricas, experimentales y clínicas en las últimas décadas, lo cual ha permitido un acercamiento en la comprensión de la organización funcional del cerebro tanto en el adulto como en el niño.

El sistema nervioso (SN) tiene como base funcional la producción de actividad eléctrica, cuyo sustrato es la generación de los potenciales de acción secundarios al intercambio iónico en la membrana neuronal. Si bien, la generación de este potencial de acción no explica por si misma la complejidad del funcionamiento del cerebro, si representa el origen de la actividad cerebral aunado al complicado sistema de neurotransmisión, a partir de los cuales se comunican las miles de neuronas existentes en el cerebro, formando circuitos neuronales responsables del funcionamiento, desde los niveles mas básicos de función, representada en la generación del potencial de acción hasta las formas más complejas de conducta como el pensamiento o el lenguaje.

Para el estudio del SN se han utilizado complicadas instrumentaciones, principalmente el registro de los cambios que ocurren en la actividad cerebral ante diversas condiciones como la vigilia, el sueño, la hiperventilación, el desvelo o ante estados adversos como la epilepsia, el estado de coma, la muerte cerebral, etc. Estos métodos llamados electrofisiológicos o neurofisiológicos permiten en la clínica establecer la correlación entre las estructuras cerebrales y sus funciones, además de la identificación de procesos normales o anormales que se presentan

en las diferentes etapas de la vida; como la maduración, el desarrollo, el daño temprano al cerebro o el deterioro cerebral en etapas tardías de la vida.

Jewett y Romano (1970), Jewett y Williston (1971), en sus diversos trabajos logran aislar de entre la gran variedad de procesos eléctricos cerebrales a los potenciales provocados o evocados (nombre utilizado indistintamente por la traducción errónea del inglés al español), como respuesta a la estimulación sensorial específica, lo que permitió analizar las funciones de vías sensoriales determinadas, y con esto ampliar la perspectiva en el conocimiento y explicación de los eventos funcionales (Cottrell y Gans, 1995).

La organización de las funciones del cerebro inicia desde las primeras etapas de desarrollo en el periodo fetal, estas funciones cambian muy rápidamente para hacerse cada vez más eficientes y posibilitar un desarrollo ideal en cada sujeto. Sin embargo, existen diferentes condiciones que pueden desviar o alterar este funcionamiento. Un periodo especialmente vulnerable a la presencia de alteraciones es el periodo perinatal que en diversas situaciones desfavorables produce alteraciones en las estructuras del SN.

El tallo cerebral es una de las estructuras que por su localización, organización y la coordinación de múltiples funciones es altamente vulnerable a las diversas condiciones que pueden determinar un daño. Las respuestas provocadas auditivas de tallo cerebral (RPATC), son una herramienta útil en la evaluación de la función e integración de funciones a este nivel, tanto en los procesos neurológicos como auditivos.

En el presente trabajo se desarrollaron diversos elementos que nos permitieron aproximarnos a la comprensión de las expresiones funcionales del SN alterado en

el primer año de la vida, tomando como base de análisis los datos obtenidos mediante la técnica de RPATC.

La presencia de diversos factores de riesgo en la etapa perinatal que confluyen en la presencia de algún tipo de encefalopatía o en la presencia de un daño neurológico, lo hace un periodo en que el diagnóstico oportuno brinda muchas posibilidades de implementar un tratamiento eficiente para evitar la presencia de secuelas neurológicas posteriores. Por lo tanto la búsqueda de indicadores funcionales tempranos nos permite detectar a los niños con riesgo neurológico y por lo tanto intervenir de manera más oportuna.

La búsqueda de patrones o perfiles funcionales a partir de las RPATC como la expresión funcional diferenciada por la presencia del daño en los niños con riesgo perinatal permite saber cuales niños están en mayor riesgo de presentar secuelas del desarrollo.

La predicción de lo que pasa en etapas posteriores del desarrollo cuando existen eventos que alteran la función del SN es una tarea difícil y complicada debido principalmente a la rápida evolución de las funciones en el niño y por otro lado a la sensibilidad y especificidad insuficiente de los instrumentos diagnósticos.

En este trabajo evidenciamos la presencia de patrones funcionales determinados por la encefalopatía perinatal, su asociación a factores independientes como la condición al nacimiento o la severidad de la encefalopatía. Además, la asociación de los perfiles funcionales de los 6 meses de edad con el desarrollo obtenido por los niños a los 12 y 24 meses de edad. Esto permitió generar un modelo multivariado que nos acerca a predecir el desarrollo de los niños con mayor riesgo de problemas en el desarrollo.

II. ANTECEDENTES

1. La organización funcional del sistema nervioso y el proceso de desarrollo

El desarrollo de la organización del sistema nervioso central es un proceso con relaciones y transformaciones que expresan mecanismos complejos, tiene como parte fundamental el sustrato estructural y funcional del sistema nervioso (SN), que inicia en las etapas más tempranas de su formación en el periodo embrionario, con organizaciones simples que se hacen más complejas a lo largo del tiempo. La organización estructural y funcional del SN posee múltiples niveles de regulación que forman sistemas funcionales, regidos por diversos principios y leyes, que caracterizan las múltiples relaciones entre los subsistemas que forman un todo (Luria, 1979). En este contexto, los sistemas funcionales representan la característica fundamental a través de la cual el sujeto expresa diversas conductas a lo largo de la vida (Sánchez y col. 1997a). Esta organización del SN es la base a partir de la cual se logran las funciones que permiten la adaptación del sujeto a las diversas circunstancias que su entorno le exige.

Para Piaget (1987) las dos funciones biológicas más generales son la organización y la adaptación, funciones invariantes presentes en todos los sujetos a lo largo del desarrollo y durante toda la vida.

El desarrollo del niño tiene como característica más importante la presencia de cambios continuos, la mayor parte de ellos progresivos e irreversibles, independientemente de si son moleculares, fisiológicos o conductuales. Estos cambios se fundamentan en la evolución de los sistemas funcionales, y permiten conocer las transformaciones tanto de la estructura como de las funciones de acuerdo con una secuencia cronológica que permite identificar estados

diferenciales en el desarrollo (Baumrind, 1989; Bishop, 1981; Erzumlu y Killackey, 1982; Mandujano y col. 1996; Sroufe y Jacobvitz, 1989).

Entre las coordinaciones del sistema nervioso durante su organización funcional, se encuentran los procesos de interconexión de los diversos grupos de neuronas (división, diferenciación, sinaptización, mielinización y dendritización), que forman el sustrato que hace posible la adquisición de las diversas conductas cada vez más complejas (Mandujano y col. 1996).

El medio circundante proporciona un intercambio de estímulos con el SN, generando respuestas, muchas veces una misma, partiendo de diferentes condiciones iniciales y utilizando diferentes caminos que dependen de su regulación biológica (Wolpert, 1976).

El desarrollo de elementos neuronales que forman las estructuras de los sistemas, implica la capacidad de incrementar el tamaño de las redes neuronales. Sin embargo, este crecimiento no explica el grado de integración y especialización de los diferentes sistemas funcionales, siendo el grado de transformación de las estructuras y funciones, lo que posibilita la formación de nuevos niveles de complejidad con su respectiva relación de funciones (especialización) (Luria, 1979; Piaget, 1985 y 1987; Waddington, 1976).

Es frecuente establecer un paralelismo entre maduración y desarrollo, la primera es un proceso de organización progresiva básico del sustrato anatómico, proceso que ocurre durante toda la vida, que controla las manifestaciones de sus propiedades intrínsecas sin explicar ni producir ninguna de ellas (Oppenheim, 1981). El logro de fases relativamente estables de las estructuras neurales como la mielinización de una vía, el establecimiento de sinapsis (sinaptización), o la

producción de neurotransmisores en un sistema funcional, etc., intervienen en la organización del SNC y posibilitan el desarrollo, pero no lo explican. Mientras que en el desarrollo la transformación de las estructuras y sus funciones son la expresión de la adquisición continúa de una mayor organización, proceso en el cual la función no se presenta de manera espontánea o lineal (Bishop, 1981; Sánchez y col. 1997b). Sino que existe una interrelación del medio con el organismo y a partir de las experiencias asimiladas el sistema funcional se transforma y posibilita un cambio en el desarrollo (Piaget, 1987).

Otro elemento importante es la cronología de la actividad funcional que se ve reflejada en los llamados períodos críticos del desarrollo cerebral (Bishop, 1981; Erzurumlu y Killackey, 1982; Sánchez y col. 1997a). La organización del SN no sigue una relación directa en el tiempo ya que se encuentra influida por periodos de mayor velocidad denominado periodos críticos (Erzumlu y Killackey, 1982; Luria, 1979; Oppenheim, 1981). Se define al periodo crítico como el tiempo en que la acción de un estímulo o condición específica interna o externa es requerida para el desarrollo normal. Se han descrito períodos críticos para la mayoría de las funciones, fundamentalmente durante la vida intrauterina o posnatal inmediata (Erzumlu y Killackey, 1982). También existen períodos sensibles y vulnerables considerados como eventos del desarrollo durante el cual el sistema nervioso es altamente susceptible a los efectos nocivos de condiciones externas o internas; ejemplo de estos son algunas formas de daño al sistema nervioso durante el período perinatal, así como la presencia oportuna de los estímulos auditivo o visual (Bishop, 1981; Dobbing, 1981; Erzurumlu y Killackey, 1982). Los periodos de vulnerabilidad a su vez, coinciden con los tiempos de rápido crecimiento del

cerebro, donde existe una secuencia intrincada de múltiples eventos anatómicos y neuroquímicos, y cada una de las diferentes regiones del cerebro tiene períodos de alta vulnerabilidad. De forma simple el período de vulnerabilidad indica que si un proceso de desarrollo es restringido por un agente en el momento de mayor velocidad de desarrollo, este agente retardará o detendrá el resultado final, aun cuando la influencia restrictiva no se encuentre ya presente. Por lo tanto, estos períodos son cruciales en el desarrollo temprano del SNC (Erzurumlu y Killackey, 1982; Mandujano y col. 1996; Sroufe y Jacobvitz, 1989).

Muchos de estos eventos están genéticamente determinados y se relacionan con la sensibilidad del cerebro para desarrollar actividades específicas, como por ejemplo: la identificación del estímulo sensorial o un tipo de respuesta determinado. Sin embargo estos eventos no son los únicos que intervienen, ya que el papel del medio ambiente es fundamental (Sánchez y col. 1997b).

La organización de la función sensorial se rige por las mismas condiciones que rigen al sistema en su totalidad, y se encuentra ampliamente influida por los procesos de organización, maduración y crecimiento. Para el caso de la audición, durante ciertas etapas del desarrollo; las señales acústicas serán recibidas de modo óptimo, y utilizadas para la integración de importantes actividades antes de la adquisición del lenguaje, pero una vez transcurrida esa fase, la utilización eficaz de esas señales decae. Por lo que se presentan patrones funcionales auditivos distintos, su identificación indicara una organización estructural y funcional diferente.

De tal forma que la estimulación sensorial tiene un papel importante en los procesos de organización y reorganización del SN e influyen importantemente en

los primeros sistemas funcionales que se organizan y permiten las primeras adaptaciones del niño en desarrollo.

En la detección temprana de los individuos con riesgo de presentar secuelas neurológicas en grado variable partimos de la identificación de los múltiples procesos involucrados desarrollo-crecimiento, inmadurez-maduración, organización-desorganización, plasticidad neural-daño-reorganización, que constituyen los procesos complejos inherentes al SNC. Estos procesos culminan en la formación de estructuras neurológicas complejas, que tienen como sustrato la interconexión de los grupos neuronales (división, diferenciación, migración celular, sinaptización, mielinización y dendritización). Conforman el elemento orgánico-estructural y funcional que condiciona la adquisición continua de capacidades y funciones diferenciadas (mayor organización), pero limitadas por la presencia del daño neurológico (Mandujano y col. 1996).

Diagnóstico del desarrollo evolutivo

El desarrollo infantil se valora a través de pruebas o instrumentos que proporcionan información respecto al funcionamiento del niño a través de evaluar sus destrezas, conductas, conocimientos etc., en las diferentes áreas del desarrollo, proporcionando evidencia de los cambios, evaluando los procesos que afectan el desarrollo y los efectos ante el empleo de medidas terapéuticas (Sattler, 1982).

Arnold Gesell en 1925 llevó a cabo diversos inventarios del desarrollo infantil, dando un gran peso a los factores biológicos, considerando que los factores ambientales apoyan, modulan y modifican pero no generan las progresiones del

desarrollo. Su esquema evolutivo ofrece un panorama del desarrollo normal y anormal del niño con la finalidad de establecer un diagnóstico. El desarrollo se califica en cuatro áreas, en las que se describe las etapas conductuales, desde el período neonatal hasta los cinco años.

El área motora valora la conducta motora gruesa (control postural) y la motora fina (prensión palmar); en el área adaptativa evalúa como el niño utiliza su estructura motora con relación al medio ambiente (solución de pequeños problemas prácticos); en el área del lenguaje valora la función articulatoria, el vocabulario, el uso de lenguaje y la comprensión del mismo. En el área personal social, evalúa la socialización del niño en los rubros de interacción con el medio ambiente y la madurez evolutiva.

Las áreas de desarrollo tienen una unidad fundamental con un grado de independencia en cuanto a su evolución implicando que la limitación que existe en cualquiera de las áreas repercute en las demás. Gesell y Amatruda (1971) argumentan que esta interdependencia no es tan rígida debido a un mecanismo de equilibrio en el organismo que permite la unidad en las áreas y la síntesis en el desarrollo.

El examen comprende 4 pasos:

1. En la entrevista preliminar se establece un *raport* con el niño y se realiza un cuestionario sencillo sobre el comportamiento general del niño.
2. Aplicación del examen, se efectúan diversas pruebas relacionadas para explorar la madurez presentada por el niño.
3. Se resumen los resultados y el diagnóstico.
4. En la calificación se obtiene el coeficiente de desarrollo global y para cada área de acuerdo con el procedimiento establecido por Gesell y Amatruda (1971).

La prueba denominada *Evaluación del Desarrollo Global Evolutivo* propuesta por Gesell y Amatruda (1971), ha sido utilizada de forma sistemática y estandarizada en diversas investigaciones en niños mexicanos (Cravioto y col. 1963,1966; Ontiveros y col. 2000; Zanabria y col. 2005), no existiendo esta experiencia con otro tipo de evaluaciones. La prueba fue propuesta en los años 80 para evaluar el desarrollo en forma evolutiva de la población de alto riesgo de presentar secuela neurológica en el Laboratorio de seguimiento del neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría y de la Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco.

De acuerdo a los criterios establecidos en el manual de procedimientos del LSDN (Sánchez, y col 2000), se considera *retraso del desarrollo* cuando no se encuentran los niveles de ejecución esperados a una edad determinada por áreas del desarrollo o global, sin que tenga que ver con cambios cualitativos en las conductas. La severidad de estos retrasos se consideran de la siguiente manera:

- a) *Leves* cuando existe un *retraso global de desarrollo* entre el 11% y 20%, o un *retraso por áreas de desarrollo* del 25% al 35%.
- b) *Moderado* cuando existe *retraso del desarrollo* del 21% al 40%, o *retraso por área de desarrollo* del 35% al 50%.
- c) *Severo cuando hay retraso* en el *desarrollo global* mayor al 40%, o *retraso por área de desarrollo* mayor al 50%.

El *retraso global* y o *por áreas* se evalúa a partir de la prueba de evaluación del desarrollo de Gesell y Amatruda (1971).

2. Encefalopatía de origen perinatal

El cerebro es vulnerable a diferentes factores tanto biológicos como ambientales que interfieren con el desarrollo normal e interrumpen una secuencia de eventos en el tiempo, lo que puede determinar la presencia de un daño, un déficit o una secuela. Elementos que difieren en su forma y tiempo de expresión (Fernández y col. 1994, 1999).

El proceso que va del daño a la secuela se inicia con la presencia de los factores de riesgo, entre estos, los de riesgo biológico bien documentados son la prematurez, la hemorragia peri e intraventricular, las encefalopatías de origen hipóxico-isquémico o metabólico, las crisis convulsivas neonatales, la hiperbilirrubinemia, la neuroinfección, los defectos congénitos cerebrales, etc. La presencia de estos factores, puede tener como consecuencia el daño neurológico que perturba al SN en desarrollo; múltiples estructuras pueden ser lesionadas y sus expresiones pueden ser perturbadas, lo cual incrementa la presencia de alteraciones sensoriales, parálisis cerebral, retraso mental a largo plazo, entre otros, y el riesgo de presentación aumenta si hay una combinación de factores (Sarnat y Sarnat, 1976; Badawi y col. 1997; Sánchez y col. 1997a; Volpe, 2003; Fernández y col. 1999, Ruiz-Estrema y col. 2001; 2004; Millar y col. 2005; Dyet y col. 2006).

La encefalopatía perinatal representa el factor de riesgo en neonatos y lactantes causante de secuelas neurológicas, condición compleja y no bien entendida en sus mecanismos. Para determinar la fisiopatogenia de la encefalopatía, del daño neurológico y de las secuelas, es importante conocer cómo se establece este proceso, y cuándo, con el diagnóstico oportuno del proceso agudo, se puede

determinar la forma en que se estructuran y manifiestan las secuelas, de igual forma, es muy importante la evaluación del pronóstico a largo plazo, es decir cuales serán las consecuencias del daño en el desarrollo de los niños (Sarnat y Sarnat, 1976; Stanley y col. 1984; Aso, 1989; Mandujano y col. 1996; Badawi y col. 1997; Sánchez y col. 1997b; Volpe, 2001; Marlon y col. 2005).

Existe riesgo de lesión cerebral de acuerdo a la cronología del nacimiento, ejemplo de esto es la condición al nacimiento clasificada como pretérmino, término o posttérmino; o el peso al nacimiento clasificado como hipotrófico, normotrófico o hipertrófico. En cada uno de estos grupos hay diferente susceptibilidad al daño cerebral, ya sea el periodo del parto para los de pretérmino y término o el periodo antenatal para los prematuros e hipotróficos (Fernández y col. 1991,1999; Marlon y col. 2005; Flores, 2007).

Otros factores que condicionan la aparición del daño son varios, entre ellos las enfermedades en la madre como la toxemia, la diabetes, la drogadicción, las infecciones, las crisis asmáticas severas, las enfermedades isquémicas, etc. En el feto como la placenta previa, el colapso del cordón, el polihidramnios, la presencia de fetos múltiples. O en el recién nacido como la insuficiencia respiratoria por apneas prolongadas y repetidas, la enfermedad por membrana hialina, las cardiopatías congénitas cianosantes o la persistencia de circulación fetal, la sepsis con colapso cardiovascular secundario, o la asfixia al nacimiento (Romero y col. 2004; Stelmach y col. 2004; Millar y col. 2004; Perlman, 2006).

La encefalopatía del recién nacido o neonatal se define como un síndrome de alteración de la función neurológica en los primeros días de vida, manifestada por la dificultad de iniciar y mantener la respiración, depresión del tono muscular y de



los reflejos, con niveles anormales de la conciencia y en algunos casos la presencia de convulsiones (Murray y col. 1984). Esta definición se basa en los signos observables en el recién nacido, que son usualmente registrados y comparados en diferentes grupos de riesgo, sin embargo no infiere los mecanismos fisiopatogénicos a través de los cuales se presenta (Badawi y col. 1997).

La incidencia de encefalopatías del recién nacido se ha reportado rangos entre 1.9 y 3.8 en 1000 nacidos vivos (Levy y Hyman, 1993). El daño cerebral derivado de la Hipoxia isquemia es referido como el más frecuente en países desarrollados presentándose en 1 a 6 por 1000 nacidos vivos de término (Millar y col. 2004; Perlman, 2006). Desafortunadamente, en México no existen muchos estudios que documenten en forma clara la incidencia de este tipo de alteraciones y los reportes resultan parcializados. Miranda-del Olmo y col. (2003), refieren que en un periodo de seis años, 4.1% de los recién nacidos en el Hospital General de México fueron prematuros. El 67.7 % de los prematuros fueron ingresados a la unidad de cuidados intensivos, la principal causa de ingreso fue enfermedad de membrana hialina, seguida de neumonía y asfixia. Las causas de muerte neonatal en estos seis años fueron septicemia, hemorragia intraventricular e hipertensión pulmonar persistente.

En los reportes del Instituto Nacional de Estadística, geografía e informática (INEGI) con base en los censo de población nos reportan que el perfil epidemiológico de las defunciones del recién nacido es alto, las causas más frecuentes son la asfixia, la prematurez, las malformaciones congénitas y otras relacionadas con la falta de control en el embarazo y el diagnóstico tardío de

embarazo de alto riesgo (Gómez y col. 2006). A partir de estos datos solo podemos inferir la problemática de morbilidad para los niños que sobreviven a estas enfermedades del periodo perinatal.

Tipos de encefalopatía perinatal

Encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI).

El daño cerebral secundario a hipoxia-isquemia (HI) es una causa importante de la morbilidad neurológica neonatal (Hill, 1983; Hill y Volpe, 1989; Volpe, 1991,1998; González de Dios, 2001; Millar y col. 2005). Se han postulado diversos mecanismos para la producción del daño neurológico, pero la deficiencia en la oxigenación del tejido es el factor determinante. El déficit de oxigenación puede ocurrir por hipoxemia (disminución del oxígeno en sangre), o por isquemia (disminución de la perfusión sanguínea en el tejido). Comúnmente ambas ocurren simultáneamente o en secuencia. La asfixia es referida como la dificultad en el intercambio de gases, la cual puede ocurrir no solo por la deficiencia de oxígeno en la sangre, sino también a un exceso de bióxido de carbono. En estas condiciones se acelera el metabolismo cerebral, los niveles de glucosa cerebral disminuyen rápidamente, en casos severos se produce un daño irreversible al tejido que se asocia con un acelerado consumo de glucosa. Consecuentemente existe aumento en aminoácidos excitadores (glutamato), aumento de Ca⁺ citosólico y la generación de radicales libres. El proceso termina en necrosis o apoptosis del tejido neuronal (Gluckman y col. 2001; Volpe, 1995, 2001). La asfixia intrauterina e intraparto es responsable del 79 al 90% del síndrome hipóxico-isquémico (Hagberg y col. 1976; Rivkin y Volpe, 1993).

Los patrones de daño en el SNC como consecuencia son necrosis neuronal selectiva, estatus marmoratus, lesión cerebral parasagital, daño focal y multifocal o leucomalacia paraventricular (Berger y Garnier, 2000; Volpe, 2001a). Los sitios de localización más frecuentes son corteza cerebral, ganglios basales incluyendo putamen y tálamo, el tallo cerebral y la zona pontosubicular en prematuros (Weisglas-Kruperus y col. 1987; Inder y Volpe, 2000; Johnston, 2001; Volpe, 1998, 2001b).

También se presentan alteraciones en la sustancia blanca cerebral inmadura que es lesionada principalmente por los radicales libres provocando muerte de los oligodendrocitos (Volpe, 2001a; Grow 2002)

Un acompañante del daño cerebral resultante de la HI es el edema cerebral. Las hipodensidades que se observa en estudios de neuroimagen como la TAC (tomografía axial computarizada), reflejan áreas de edema cerebral las cuales son presumiblemente áreas de infarto isquémico (Scher, 2001). La asociación entre necrosis neuronal selectiva, infarto y reblandecimiento cerebral, no está claramente establecido. Tampoco es claro si la presencia de edema es producto del daño por HI severa o secundario al daño tisular (Volpe, 1992, 1997a, 2001b).

Las alteraciones del flujo cerebral conllevan a la presencia de hemorragias intraventriculares como efecto secundario de la HI lo que complica el resultado de la encefalopatía.

La encefalopatía HI, es una de las enfermedades neurológicas del recién nacido de pretérmino y término más importantes del periodo perinatal y causa frecuente de muchas formas de parálisis cerebral, retardo mental y convulsiones (Badawi y col, 1997, Pschirrer y Yeomans, 2000; Volpe, 2001a).

Encefalopatía por hiperbilirrubinemia (EHB).

La encefalopatía por hiperbilirrubinemia, es considerada un síndrome agudo y se caracteriza por estupor, hipertonia y fiebre en los recién nacidos con ictericia visible, su expresión crónica incluye atetosis, alteración visual y pérdida de audición. En algunos casos altos niveles de bilirrubina se asocian a disminución del coeficiente intelectual, se ha documentado un IQ <85 después de concentraciones > 20mg/dl de bilirrubina en sangre (López, 2004; Volpe, 2003).

Enfermedades hemolíticas consecutivas a incompatibilidad de grupo sanguíneo, defectos de los eritrocitos o de la hemoglobina, defectos en el metabolismo de la conjugación de la bilirrubina, etc., pueden causar concentraciones altas de bilirrubina conjugada en sangre que atraviesan la barrera hematoencefálica, se depositan en el cerebro y causan neurotoxicidad y daño neurológico (Volpe, 2003; Schwoebel y Gennarro, 2006).

Los determinantes para la lesión neuronal son la concentración sérica de bilirrubina (>20mg/dl), la unión de la bilirrubina a la albúmina, la concentración de iones de hidrógeno, la barrera hematoencefálica alterada y la susceptibilidad neuronal. Los mecanismos de daño documentados son deterioro en la utilización de glucosa, en la síntesis de DNA, en la síntesis de proteínas y enzimas, en síntesis de neurotransmisores, transporte de iones y alteraciones en la transmisión sináptica. Las regiones afectadas con mayor frecuencia son los ganglios basales (globo pálido y núcleos subtalámicos), el hipocampo, la sustancia nigra, núcleos de los pares craneales (n. motor ocular común, vestibular, coclear, y facial). La formación reticular de la protuberancia y los núcleos olivares inferiores; núcleos del cerebelo y las células del asta anterior de

la medula espinal (Conolly y Volpe, 1990; Johnston y col. 2000; Volpe, 2001; Govaert y col. 2003). Así mismo, se ha documentado necrosis neuronal por efecto de la bilirrubina en el tejido nervioso (Volpe, 2003).

Otros factores contribuyentes como la prematurez, el bajo peso, hipoxia, hipotermia y meningitis, potencian los efectos adversos de la bilirrubina en el cerebro (Amin, 2004; Volpe, 2003; Bhután y Johnson 2006).

Volpe (2003) demostró en niños de término, un síndrome neurológico neonatal con presencia de daño cerebral, secundario a concentraciones intermedias de bilirrubina, observándose un retraso motor temprano sin otras consecuencias posteriores. Sin embargo, en niños pretérmino sin hiperbilirrubinemia notoria, presentaron una pérdida de la audición como principal manifestación neurológica de la neurotoxicidad por bilirrubina.

El sistema auditivo es muy sensible a la toxicidad de la bilirrubina. El daño incluye neuropatía auditiva o problemas del proceso auditivo que pueden llegar a la sordera, por lesiones en los núcleos del tallo cerebral, también se puede dañar el nervio auditivo y el ganglio espiral que contiene los cuerpos celulares de las neuronas primarias de la vía auditiva (Shapiro y Nakamura, 2001).

Encefalopatía por hemorragia subependimaria o intraventricular (EHH).

La presencia de hemorragia subependimaria e intraventricular en el periodo neonatal tienen una frecuencia alta y se acompañan en la evolución a corto y largo plazo por secuelas neurológicas graves o incluso la muerte (Palmer y col. 1982; Volpe, 2003; Vollmer, 2006), es una complicación frecuente en los recién nacidos prematuros pero también se observa en los niños de término (Hill, 1983;

Allan y col. 1986; Whitelaw, 2001). La vulnerabilidad de la matriz germinativa subependimaria a los cambios hemodinámicos en la circulación cerebral que conducen a hipo e hiperperfusión y la lesión hipóxica del endotelio de los capilares, arteriolas y vénulas es parte de la patogenia en esta enfermedad, sus consecuencias incluyen destrucción de la matriz germinativa, infartos hemorrágicos periventriculares e hidrocefalia posthemorrágica que son los mecanismos más frecuentes en los prematuros (Ment, 1993; Volpe, 1997a, 2001). Mientras que en los niños de término la hemorragia intraventricular secundaria a sangrado del plexo coroideo, de la matriz germinal subependimaria o la hemorragia del tálamo son las más abundantes (Volpe, 2003).

Papile y col. (1978), describieron cuatro grados de hemorragia: I) Únicamente hemorragia subependimaria. II) Hemorragia intraventricular, con o sin evidencia de lesión subependimaria, sin dilatación de ventrículos. III) Hemorragia intraventricular con dilatación de los ventrículos. IV) Hemorragia intraventricular, más hemorragia Intraparenquimatosas. Las secuelas estructurales posteriores a la presencia de la hemorragia son las ventriculomegalias, las ecodensidades periventriculares e intraparenquimatosas, la hidrocefalia y la leucomalacia periventricular (Allan y col. 1982, 1986; Brann y col. 1990; Guzzetta y col. 1986, 1995; Whitelaw 2001); e incluso se describe disminución del volumen cortical (Vasileiadis y col. 2004). Como resultado a corto plazo se observa dilatación ventricular progresiva o mortalidad. Y a largo plazo secuelas neurológicas importantes principalmente alteraciones motoras (incluso espasticidad), que son dependientes de la extensión y simetría de la hemorragia (Hill, 1983; Guzzetta y

col. 1986), así como, la presencia de déficit cognitivos (Volpe, 2003, Vollmer y col. 2006).

Clasificación de la encefalopatía perinatal.

Se considera encefalopatía a la lesión del encéfalo producido por una patología aguda en el período perinatal comprendido de las 28 semanas de edad gestacional hasta 7 días de edad cronológica (edad corregida). (OMS, 2004)

Estudios epidemiológicos (de la neurología neonatal) evalúan la presencia de encefalopatía del recién nacido, no solo por interés intrínseco, sino como indicadores cualitativos de la evolución del embarazo y del parto, o considerado como un índice pronóstico a largo plazo de la presencia de secuelas.

La existencia de diversos indicadores para su clasificación han sido adecuadamente determinados y utilizados en la práctica, ejemplo es el caso de la encefalopatía hipóxico-isquémica: presencia de acidemia mixta o metabólica, Apgar de 0 a 3 en los primeros cinco minutos, convulsiones, coma o hipotonía y alteraciones en diversos sistemas (gástrico, pulmonar, renal, hemático, etc.) (González de Dios y col. 2001; Fonseca y col. 2004; Romero y col. 2004), sin embargo existe dificultad de aplicar estos indicadores tanto en estudios epidemiológicos como en estudios de seguimiento, cuando los factores causales o la propia encefalopatía no se diagnostican adecuadamente o ya no se encuentran presentes.

Si bien existe un número importante de patologías que pueden incidir en este periodo las encefalopatías no progresivas de origen hipóxico-isquémico, hemorrágico, y/o hiperbilirrubinémico son las más frecuentes (Guzzetta y col. 1995, 2000; Groow y Barks, 2002, Hille y col. 2007).

El diagnóstico de enfermedades en el ámbito internacional se realiza a partir de criterios comunes establecidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV y en la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud ICD-10 (OPS/OMS, 1995). Esta última clasificación se considera para establecer la categoría en la que cada niño se encuentra de acuerdo al tipo de encefalopatía:

- (P00-P96) Ciertas afecciones originadas en el período perinatal. Incluye afecciones que tienen su origen el período perinatal aún cuando la enfermedad o la muerte ocurran más tarde. El inicio del período perinatal es de las 22 semanas completas (154 días) de gestación (tiempo cuando el peso al nacer es normalmente de 500 g) y termina siete días completos después del parto.
- (P20-P29) Trastornos respiratorios y cardiovasculares específicos del periodo perinatal: P20- Hipoxia intrauterina, P21- Asfixia al nacimiento. P22- Dificultad respiratoria del Recién nacido. P24- Síndrome de aspiración meconial, P27- Enfermedad respiratoria crónica originada en el periodo perinatal.
- Trastornos hemorrágicos y hematológicos del feto y del RN. P52- Hemorragia intracraneal no traumática. P52.0-03 Intraventriculares, P52.4- Intracerebral, P52.5- Subaracnoidea, P52.6- Cerebelosa y de la fosa posterior. P57 Kernicterus, P58 Ictericia neonatal hemólisis excesiva, P59 Ictericia neonatal por otras causas.
- (P90-P96) Otros trastornos originados en el período perinatal. P91 Otras alteraciones cerebrales del recién nacido. P90 Convulsiones del RN, P91.0 Isquemia cerebral neonatal. P91.1 Quistes periventriculares adquiridos del RN,

91.2 Leucomalacia cerebral neonatal, 91.4 Depresión cerebral neonatal, 91.5 Coma neonatal, P94 Trastornos del tono muscular en el recién nacido.

En diferentes estudios se ha relacionado la presencia de riesgo obstétrico, la encefalopatía del recién nacido y la presencia de parálisis cerebral determinando diferentes momentos como parte de un mismo proceso. Sin embargo, la falta de documentación del proceso hace difícil reconstruir en su totalidad los mecanismos que generan la presencia de las alteraciones y en consecuencia de las secuelas (Barnet y Freidman, 1980; Badawi y col. 1997; Levy y Hyman 1993; Stanley y col. 1984; Fernández-Carrocerá y col. 2004; Carli y col. 2004; Cruz y col. 2006).

Hay que enfatizar que existe inespecificidad en la expresión funcional en las etapas tempranas del daño, lo que hace difícil su diagnóstico preciso, conocer su extensión, su topografía y los niveles de organización alterados. Su expresión funcional se encuentra limitada por los procesos de reorganización del sistema nervioso o por la insuficiencia de los métodos diagnósticos.

Una de las mayores dificultades en el seguimiento de estos eventos en los neonatos de alto riesgo es el diagnóstico inicial ya que el tipo de daño y su localización que afectan diversas estructuras pueden ser documentado en general sólo por una modalidad diagnóstica, esto es, la epilepsia por el electroencefalograma, la alteración de la vía auditiva por los potenciales provocados auditivos, la amaurosis central por las potenciales provocados visuales etc., de tal forma que solo se obtiene una observación parcial del evento, que no permite analizar en su complejidad el fenómeno, por lo que se hace necesario un modelo de diagnóstico integral que involucre a la exploración clínica,

la exploración de la organización funcional que pueda indicar los diversos aspectos del proceso que permitan corroborar fehacientemente el diagnóstico de afección neurológica perinatal y su pronóstico (Scher y col. 1994, 2001; Soufre y Jacobvitz, 1985; Stanley y col. 1984).

Para el análisis de la encefalopatía y el consecuente daño neurológico debe tomarse en cuenta la relación entre la alteración orgánica documentada a través de los métodos de imagen (Ultrasonido cerebral, tomografía axial computarizada cerebral, o resonancia magnética cerebral), la alteración en la organización y la función en las manifestaciones clínico-conductuales resultantes y las manifestaciones neurofisiológicas documentadas por el electroencefalograma, el mapeo cerebral, los registros poligráficos de sueño y los potenciales provocados. Situación que en la práctica es poco frecuente, ya que se utiliza alguno de los métodos sin considerar la utilidad que brinda un análisis completo y exhaustivo de las condiciones que pueden condicionar la presencia de una secuela neurológica.

3. Las respuestas provocadas auditivas de tallo cerebral

Las respuestas auditivas de tallo cerebral (RPATC) son parte de los procedimientos neurofisiológico, más frecuentemente utilizados en la práctica clínica, desde los trabajo pioneros de Sohmer y Feinmesser (1967), Plantz y col. (1974), Davis (1976), Gibson (1978), Moore (1980, 1987), abordando las diferentes facetas de su utilidad clínica; los reportes de Jewett y Romano (1970), Jewett y Williston (1971), describiendo el origen de las RPATC; a las miles de citas actuales que utilizan a las RPATC como herramienta de apoyo al diagnóstico audiológico y neurológico.

Las RPATC se han definido como las respuestas eléctricas del SNC, a la estimulación auditiva, son consideradas registros de campo lejano debido al sitio en que se colocan los electrodos para su registro. Estas respuestas se generan en la vía sensorial como una secuencia de eventos eléctricos que incluyen los potenciales del receptor, el potencial de acción del nervio y los potenciales sinápticos a lo largo de la vía. Estos fenómenos eléctricos son pequeños por lo que es necesaria una promediación de la señal para poder diferenciarlos adecuadamente de la actividad cerebral de base. (Al-Muhaimeed, 1996; Barnet y Freidman, 1980; Chiappa, 1990, 1997; Eisenberg, 1979; Hecox y Galambos, 1974; Hecox y Cone, 1981; Stafstrom, y Holmes 1993; Shpelmann, 1989). Las RPATC se registran como una secuencia de cinco a siete ondas caracterizadas por su morfología, polaridad, latencia, amplitud y orden en secuencia. Las respuestas aparecen en los primeros 10 ms después de la estimulación, su

nomenclatura es con números romanos I al VII descritas por (Jewett y Wiliston, 1971). Las características comunes de la RPATC se presentan en la Figura 1.

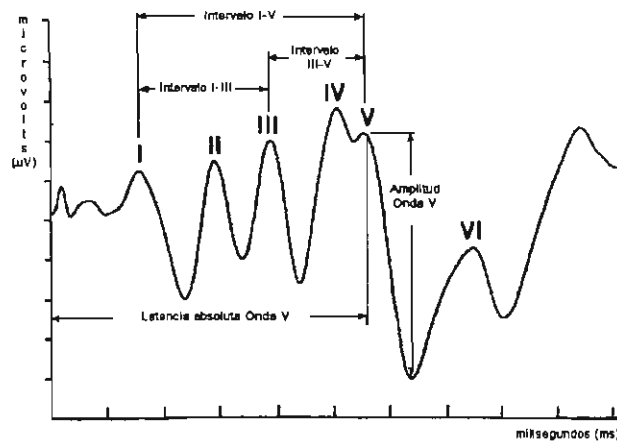


Figura 1. Respuesta auditiva de tallo cerebral, características de la morfología de sus ondas y la medición de su latencia y amplitud (Tomado de Jacobson, 1985).

En los niños las ondas más perceptibles son la I, la III y la V; la variabilidad en la latencia, la amplitud y la morfología dependen de la edad del sujeto, de las características del estímulo, y de los parámetros del registro (Moller y Jannetta, 1985; Pasman y col. 1981; Starr y col. 1996; Chiappa, 1997).

Para lograr la observación directa y adecuada de las respuesta auditiva es necesario extraerlas de la actividad eléctrica cerebral y realizar su promediación, los estímulos deben de ser presentados con una tasa específica de repetición regular y tienen que estar sincronizados con respecto de un período de registro de la señal eléctrica denominado ventana de análisis. La amplitud de estas respuestas es pequeña, por lo que el número de repeticiones del estímulo debe ser mayor conforme la respuesta sea de menor voltaje, es decir, las respuestas

auditivas requieren un mayor número de estímulos a promediar, ya que la amplitud de las ondas corresponde al 1% de la amplitud de las ondas alfa del electroencefalograma (Galambos y Hecox, 1978; Gorga y col. 1985; Psatta 1988; Starr, 1996).

La presentación de estas ondas es constante y varia de acuerdo a las condiciones iniciales en que se producen. La modalidad e intensidad del estímulo, el nivel de organización funcional del sistema auditivo, estado de mielinización, la sinaptización de la vía, la sincronización de las neuronas para responder al estímulo presentado y el nivel de desarrollo, condiciona la forma, latencia y amplitud de las respuestas (Galambos, 1978; Ken-Dror 1987; Stafstrom, 1993; Scher, 1994; Starr, 1996; Chiappa, 1997; Pasman, 1996, 1997).

Los registros auditivos de latencia temprana (menos de 10 milisegundos) son los más utilizados en la clínica pediátrica, debido a su poca variabilidad, ante los cambios en los estadios fisiológicos (vigilia, sueño) e incluso durante la sedación (Schulman-Galambos, 1979; Ruth 1991; Cottrell, 1995; Pasman, 1997).

Cada componente de las señales representa la activación sincrónica de neuronas de áreas específicas o relevos a lo largo de la vía aferente hasta la corteza cerebral. Usando electrodos de superficie sobre el cuero cabelludo se logra identificar una serie de picos u ondas que se presentan entre los 1.5 a 10 milisegundos posteriores a una señal auditiva (Sphelmann, 1989; Stafstrom, 1993).

Instrumentación y procesamiento de las RPATC.

Las bases fisiológicas y electrodinámicas de las RPATC han sido ampliamente descritas por diferentes autores. Es posible registrar en milisegundos, los cambios

de estos potenciales que se asocian con patrones sincrónicos de la actividad neural. Estos potenciales son encubiertos por otras actividades fisiológicas, como la electroencefalográfica, los potenciales cardíacos, los potenciales electrooculares, los potenciales electromiográficos y los respiratorios o de movimiento, así como por actividades no fisiológicas, potenciales electromagnéticos, señales de radio, potenciales electrostáticos o el ruido interno del aparato de registro, de tal manera que se hace necesario realizar una técnica que permita registros adecuados y confiables (Cottrell, 1995).

Los electrodos de registro se colocan sobre los lóbulos de las orejas o en las mastoides de ambos oídos y sobre el punto denominado Cz (Vertex) de acuerdo a la nomenclatura del sistema 10-20 internacional del EEG (Nuwer, 1994). El electrodo ubicado en la mastoides contraria al oído estimulado se utiliza como tierra, para formar un circuito en donde se registra la diferencia del potencial entre dos electrodos (M1 o M2 y Cz) Se obtiene un registro de muy baja amplitud, así como actividad eléctrica "no deseada", por lo que la señal debe ser aislada del ruido, esto se logra utilizando un estímulo continuo que logra la despolarización sincrónica del mayor número de elementos neurales. El preamplificador toma la diferencia del potencial, entre la actividad eléctrica registrada por el oído y los electrodos del cuero cabelludo (Galambos, 1978; Gorga, 1985; Cottrell, 1995).

El estímulo auditivo utilizado para los registros clínicos es un "clic" transitorio de corta duración y de tono puro, que provoca el grado máximo de sincronía de las fibras nerviosas auditivas; el clic que se repite varias veces durante un segundo (10-20/seg), es producido por audifonos activados con un pulso eléctrico de onda cuadrada con una duración típica de 100 ms. La frecuencia de un "clic producido

de esta manera es relativamente constante, desde los 2000 a los 4000 Hz (Gorga, 1985; Nuwer, 1994; Stafstrom, 1993).

Como la señal deseada es la respuesta auditiva del tronco cerebral, se genera una serie de potenciales de acción compuestos del nervio auditivo a lo largo de su trayecto, los filtros de banda tienen un corte de frecuencias bajas de 30-200 Hz, y un corte de altas frecuencias por debajo de 3000 Hz, lo que permite rechazar la mayor parte de la actividad eléctrica cerebral, pero permite registrar la actividad de los potenciales de acción compuesta (Cottrell, 1995; Gorga, 1985).

La polaridad del estímulo, es un factor importante que debe ser controlado, ya que modifica la latencia y morfología de la respuesta auditiva, depende del pulso eléctrico utilizado para producir el clic y del diafragma del audífono que responde con un movimiento externo o interno, produciendo una disminución en la presión del canal auditivo. El rango de estimulación es otro factor que modifica las características de la prueba. Los "clics" son comúnmente presentados entre 10 y 70 pulsos/seg (pps), los rangos rápidos son fácilmente registrados, pero las respuestas son pobremente definidas, por lo tanto la utilización de rangos lentos o intermedios (11 a 31 pps) son los que se usan más comúnmente (Cottrell, 1995; Nuwer, 1994; Taylor, 1993).

En la práctica clínica los rangos de estimulación para la evaluación neurológica, se utilizan entre 10 y 20 pps, para el caso de la evaluación audiológica o estimación del umbral auditivo se utilizan pulsos rápidos, entre 30 y 70 pps (Ruth, 1991).

El umbral auditivo se mide en decibeles (dB), y el nivel auditivo (dBHL), se refiere a la intensidad con que es aplicado el estímulo comparado con el nivel de

audición promedio en un grupo de sujetos normales. La utilización de un ruido de enmascaramiento, o ruido blanco, en el oído contralateral de 30dB, por debajo de la intensidad del clic presentado en el oído explorado, permite un bloqueo en la conducción del estímulo en el oído no explorado (Peters, 1985; Schulman-Galambos, 1979).

La promediación de 2000 estímulos en dos o tres repeticiones sobrepuestas, garantizan la buena calidad del registro, permitiendo la adecuada identificación de las respuestas (Galambos, 1978; Halliday, 1993, Nuwer, 1994).

Generadores neurales de las RPATC.

Los componentes más tempranos de las RPATC, se numeran del I al VII, cada componente representa la activación de un grupo de neuronas de áreas específicas, en la vía sensorial auditiva. La onda I se genera en las células pilosas de la cóclea y en la porción distal del octavo par craneal, corresponde al componente N1 del electrococleograma (Kurtzberg, 1985; Moore, 1987; Starr, 1996; Biacabe, 2001)

El origen de la onda II a nivel de tallo cerebral ha sido sujeto a controversias. Stockard (1977), observó que las lesiones vasculares de los núcleos cocleares deja intacta la onda I, pero con pérdida de la onda II, sugiriendo estos núcleos como el origen. Otros autores proponen que la onda II puede ser generada dentro del punto de terminación del octavo par craneal, en el lugar donde las fibras nerviosas giran dorsalmente hacia el núcleo coclear. Existen evidencias que sugieren que los potenciales al pasar por el meato acústico interno, contribuyen en la aparición de la onda II (Moller, 1985; Martin 1995).

La onda III, que en ocasiones tiene una punta bifida, sugiere una onda mixta con probables generadores múltiples y bilaterales en el puente inferior, en la oliva superior y la porción caudal del lemnisco lateral. Presenta su máxima amplitud cuando se registra en el Vertex, sin embargo, la distribución del potencial de campo de la onda III es lateralizado a la zona del cráneo contralateral (Galambos, 1978; Ponton, 1996).

La onda IV parece ser generada en las fibras ascendentes del lemnisco lateral en el puente. Esto se fundamenta en registros intraoperatorios, demostrando un pico coincidente con la onda IV, de máxima amplitud sobre el puente dorsal, con características de una descarga propagada cuando es registrada desde múltiples lugares dentro del sistema ventricular (Lasky, 1987; Kend-Dror, 1987; Ponton 1996).

Registros del tallo cerebral dorsal y dentro del sistema ventricular, demuestran una señal larga, sincrónica con el registro craneano de la onda V cuya fase se invierte entre los electrodos por arriba y por debajo del nivel del colículo inferior. Por lo que la onda V, es la terminación positiva de un dipolo orientado verticalmente, que se produce por una actividad postsináptica dentro del colículo inferior. Otros autores han enfatizado la contribución presináptica de las fibras lemniscales rostro lateral que terminan en el colículo inferior (Moller, 1985). Observaciones clínicas indican que anomalías unilaterales de la onda V, son frecuentemente asociadas con patología de tallo cerebral ipsilateral.

Las ondas VI y VII no se observan claramente en los registros de los pacientes pediátricos y su origen no está del todo claro (Galambos, 1978).

El tiempo que transcurre entre una respuesta y otra se considera como el tiempo de conducción entre la parte periférica y el mesencéfalo; el intervalo interondas I-III (entre la porción distal del octavo par craneal y la oliva superior y la porción caudal del lemnisco lateral), III-V (entre la oliva superior y la porción caudal del lemnisco lateral y el colículo inferior) y el intervalo I-V ha sido considerado como el tiempo de conducción central (tiempo que tarda en llegar el estímulo de la porción distal del nervio al colículo inferior). (Ponton, 1996; Biacabe, 2001)

Utilidad clínica de los RPATC.

Los RPATC permiten el análisis funcional del sistema auditivo, desde el órgano sensorial periférico, nervio acústico en tallo cerebral hasta la salida hacia el mesencéfalo. Así como, su relación con los diferentes niveles de organización y jerarquización en el sistema nervioso y su asociación con las expresiones clínicas normales o anormales del sujeto.

Se ha demostrado su utilidad clínica con dos fines, 1) en el diagnóstico neurológico; en alteraciones como la esclerosis múltiple, los tumores del ángulo cerebelo pontino y los tumores del bulbo raquídeo, indicando lesiones estructurales y funcionales que permiten localizar lesiones en el trayecto del nervio acústico por debajo y arriba del tallo cerebral. 2) En la evaluación de la función auditiva, determinando el tipo y la magnitud de las alteraciones en pacientes que no pueden ser examinados con las pruebas audiométricas convencionales, siendo un método eficaz y confiable para estimar el umbral de sensibilidad auditiva, valorar la pérdida auditiva conductiva, la pérdida sensorineural, además de que pueden ser utilizadas durante ciertos

procedimientos quirúrgicos (Galambos, 1978; Gorga, 1985; Kurtzberg, 1985; Ellison, 1987; Ken-Dror, 1987; Chiappa, 1997).

Su uso ha sido frecuente apoyando en el diagnóstico del daño agudo, permitiendo determinar el grado en que se encuentran involucradas las estructuras en la lesión; en la evaluación del estado madurativo de las vías específicas, a partir del cual se puede inferir la maduración cerebral y con fines de pronóstico ya que permite predecir la recuperación ante ciertas lesiones (Salamy, 1975, 1976; Thiviere, 1990).

Finitzio-Hierber (1985), Schulman-Galambos (1979), Jianz (1995, 1996, 2001), Cottrell (1995), Majnemer (1988, 1995, 1996) y Pasman (1981), reportan el valor de la prueba cuando existe riesgo de pérdida auditivas en enfermedades que transcurren con daño neurológico.

Barnet y col. (1980), reportan asociación entre el síndrome de Arnold-Chiari y los cambios en las RPATC, evaluando la función del tallo cerebral a través de prueba auditiva y el registro de respuestas somatosensoriales. Observando latencias prolongadas en todos los componentes después de la onda I y prolongación en el tiempo central de conducción.

Anday y col. (1990), sugieren que el seguimiento clínico de la función neurológica y sensorial requiere considerable experiencia en el uso de las RPATC, por lo que, es necesario evaluar inicialmente la función auditiva, utilizando otro tipo de procedimientos como medir las modificaciones en los reflejos periféricos (reflejo cocleopalpebral), y posteriormente asociarlos con los cambios en las respuestas de tallo cerebral en recién nacidos de alto riesgo.

Barnet (1980), Ellison (1987), Karmel (1988), Beverly (1990), Stafstrom (1993), y Taylor (1993), recomiendan relacionar los estudios neurofisiológicos a otro tipo de estudio de imagen como la ultrasonografía cerebral, la tomografía computarizada, o resonancia magnética, con la finalidad de obtener datos claros que permitan asociar adecuadamente las consecuencias entre el daño en una estructura y la función alterada.

Otros estudios aportan elementos para establecer las alteraciones en las RPATC, y la correspondencia con las expresiones específicas de daño, como lo demuestran en sus reportes Stockard (1977), Kurtzberg (1985), Karmel (1988), Eyre(1988), Gupta (1990), Majnemer (1995), Romero (2000) Jiang (1995, 2004, 2005). Los hallazgos son prolongación en las latencias de los diferentes componentes o ausencia de alguna respuesta, y enfatizan que la función anormal de la vía resulta en una expresión alterada de las conductas clínicas de los sujetos, aunado a que cuando el daño cerebral es identificado estructuralmente por algún método de imagen como la ultrasonografía cerebral (USC), las anormalidades en la función auditiva sensorial o en la transmisión de la señal a través del tallo cerebral pueden ser identificadas con mayor frecuencia (Karmel, 1988).

Como es el caso de algunas estructuras cercanas a la matriz germinativa y los ventrículos laterales, que son visualizados por el USC, en los recién nacidos, mientras que otras estructuras susceptibles al daño, como el tallo cerebral no pueden ser observada por los métodos de neuroimagen, por lo que el uso de las RPATC, permite el conocimiento de la integridad funcional de estas áreas

(Salamy, 1975; Stockard, 1977; .Schulman-Galambos, 1979; Beverly, 1990; Scher, 1994)

Hay que resaltar que por si mismos los estudios neurofisiológicos como las RPATC, no logran establecer el diagnóstico clínico etiológico, si no que detectan niveles de disfunción del sistema examinado, ofreciendo apoyo al diagnóstico de las enfermedades asociadas con daño al SNC (Stein, 1985; Kurtzberg, 1985; Majnemer, 1990, 1995).

4. Expresión funcional auditiva y la encefalopatía de origen perinatal.

La incidencia de anomalías en los RPATC en niños de alto riesgo es reportada en los diferentes estudios con diversos objetivos, como determinar la causa de pérdidas auditivas periféricas en forma temprana, determinar el grado de alteración en las encefalopatías perinatales en su fase aguda; determinar las condiciones funcionales una vez resuelto el proceso agudo y la evaluación del pronóstico de la función a largo plazo entre otros (Al-Muhaimeed, 1996; Chiappa, 1990; DeVries y col. 1994; Ellison y col. 1987; Ferber-Viart y col. 1996; Jiang y Tierney, 1995^a; Jiang y col. 2001, 2005, 2006; Karmel y col. 1988; Stein y Graus, 1985; Stockard y Rossister, 1977).

Las RPATC, pueden estar alteradas por las alteraciones neurológicas neonatales como la encefalopatía hipóxico-isquémica, la hiperbilirrubinemia, la meningitis, las infecciones vírales, las hemorragias intracraneanas, etc., observándose que cuando el daño ocurre los componentes típicos de las RPATC se encuentran alterados en su forma, latencias, e incluso puede observarse ausencia de alguna onda (DeVries y col. 1994; Ferber-Viart y col. 1996; Majnemer y Rosenblatt, 1995; Pasma y col. 1981; Romero y col. 2000).

Al sistematizar la descripción de las alteraciones más frecuentes, se encuentran tres problemas, primero, la dificultad para determinar la "normalidad" especialmente en el niño prematuro, posmaduro o con otras características específicas (como hipo o hipertrofia). Segundo, el determinar las respuestas más afectadas por la patología cuya sensibilidad y especificidad varía de acuerdo a los grupos estudiados y tercero, los problemas metodológicos inherentes a la estadística univariada considerando dos o más factores independientes, e

intentando sólo con estas asociaciones tomar la decisión en cuanto a normalidad o alteración (Karmel y col. 1988).

Por lo anterior se hace necesario establecer adecuadamente la diferenciación entre las respuestas inmaduras y las debidas a la presencia de la encefalopatía.

La maduración de las RPATC se refiere a la mielinización de las estructuras auditivas periféricas; comienza alrededor de las 24 semanas de gestación y progresa en una secuencia periférico-central durante el desarrollo, considerándose que las vías y áreas centrales se encuentran totalmente mielinizadas alrededor de los 18 a 36 meses de edad, este proceso se interpreta como la maduración del sistema (Hecox y Galambos, 1974, 1985; Salamy y col. 1975; Barnet y Friedman, 1980; Thivierge y Cote, 1987; Scher, 1994).

Tomado en cuenta que en la inmadurez se obtienen valores correspondientes a etapas ontogenéticas anteriores, pero sin cambios cualitativos. Si se observan características que no se presentan en el desarrollo como asimetría o ausencia de componentes debe considerarse la posibilidad de algún tipo de daño (Romero y col. 2000).

En la ontogenia, la morfología y las latencias de las RPATC sufren cambios, las latencias absolutas de cada componente y los intervalos interonda disminuyen, mientras que la amplitud aumenta con la edad. Las latencias absolutas de las ondas I y V, y el intervalo I-V, disminuyen progresivamente conforme la edad gestacional aumenta (Hecox, 1985; Jiang, 1995a; Kend-Dror, 1987; Kurtzberg y Vaughan, 1985; Nuwer y col. 1994).

Se resume, que el valor de las latencias de las ondas y de los intervalos entre los componentes alcanza valores del adulto entre los 6 y los 36 meses de edad,

según la población estudiada. Las respuestas ipsilaterales a estímulos de 60 a 70 dB aparecen desde la semana 26 de edad gestacional (Galambos y Desplan, 1980; Stein y Kraus, 1985; Ken-Dror, 1987; Thivierge y Cote, 1987; Stafstrom y Desplan, 1993; Brivio y col. 1993).

En niños prematuros la latencia del intervalo I-V, disminuye cada semana habiendo una considerable variación entre los prematuros de acuerdo a su edad gestacional (Eyre, 1988; Ferber-Viart y col. 1996; Galambos y Desplan, 1980; Ken-Dror, 1987).

Se considera inmadurez cuando existe prolongación de latencias en las ondas, en ausencia de otras alteraciones, los intervalos I-III y III-V, en general no se modifican o sufren mínimas modificaciones; pero el intervalo I-V, que corresponde al tiempo de conducción central no se modifica ni debe ser superior a 4.5 ms a 80 dB. No existen asimetrías al comparar las respuestas de ambos oídos (Galambos y Desplan, 1980; Ken-Dror, 1987; Pasman y col. 1981; Brivio y col. 1993).

En los niños prematuros que presentan apnea al nacimiento el intervalo I-V, se prolonga, incrementándose esta prolongación si la edad de gestacional es menor (Ferber-Viart y col. 1996; Jiang, 1995b).

Se considera trastorno o disfunción a la presencia de latencias prolongadas en las ondas, incluyendo el intervalo I-V, asociado con asimetrías o a la ausencia de algún componente (Stockard y Rossister, 1977; Tharp, 1990).

Cuando se presenta disfunción de las estructuras periféricas hay prolongación de la latencia o ausencia de los componentes I y III, la onda V puede estar ausente, los intervalos I-III y I-V se encuentran prolongados mientras el III-V no se modifica. En neonatos de término y pretérmino de alto riesgo existe una correlación entre

las alteraciones de las RPATC y el nivel auditivo, aunque pueden observarse alteraciones en las RPATC sin alteración auditiva o, la presencia de alteraciones auditivas sin alteraciones evidentes en las RPATC (Karmel y col. 1988; Starr y col. 1996; Stone y col. 1978).

En el daño en el tallo cerebral se observan prolongación de las latencias o ausencia de los componentes III y V, los intervalos I-V, y III-V, se prolongan de manera que el tiempo total de conducción central (intervalo I-V) es mayor de 4.5 ms a 80 dB, en las ondas se encuentra dispersión y/o disminución de amplitud. El daño puede ser bilateral simétrico o asimétrico. La mayoría de los niños con daño conservan latencias e intervalos prolongados, al menos los primeros años de la vida y solo una tercera parte evolucionan acortando las latencias (Karmel y col. 1988).

La mielinización y formación sináptica en el SN condiciona la forma, latencia y amplitud para cada respuesta provocada; proporcionando información especialmente valiosa cuando el examen clínico o los procedimientos de imagen no pueden reflejar adecuadamente las condiciones estructurales y funcionales en los neonatos (Nuwer y col. 1994; Stafstrom y Desalan, 1993; Starr y col. 1996; Stockard y Rossister, 1977).

Basados en la relación entre las respuestas y sus generadores los dos efectos de la encefalopatía perinatal son retardo en la transmisión neuronal reflejado en la prolongación de la latencia de la onda I y retardo en la transmisión de la señal entre el puente y el cerebro medio, reflejándose en una latencia anormal entre los componentes III-V, los cuales pueden ser diferenciados adecuadamente de los efectos madurativos. También se ha observado indirectamente alteración en la

morfología de las RPATC y en la latencia del intervalo I-III (Karmel y col. 1988; Romero y col. 1997).

Estos hallazgos también pueden presentarse en compresión cerebral por edema, inadecuado aporte sanguíneo o incremento en la presión intracraneal. En estos casos las RPATC pueden ser un indicador sensible, aunque no específico de la enfermedad y proporcionar información que permite evaluar el pronóstico de la función (Starr y col. 1996; Stone y col. 1978).

Hallazgos en EHI

Los hallazgos más frecuentes en la encefalopatía hipóxico isquémica (EHI), son prolongación de latencia de las ondas e intervalos de las RPATC (Anand y col. 1991; Pasman y col. 1996; Chadha y Bais, 1997; Misra y col., 1997; Jiang, 1998; Jiang y col. 2001). Se considera que en la fase más aguda de la encefalopatía hipoxia-isquemia (EHI) el componente más sensible es la onda I (Fenichel, 1990; Hecox, 1985; Starr y col. 1996; Stone y col. 1978). Sin embargo, Jiang y col. (2006a) afirman que no hay ningún cambio claro en las amplitudes de onda I y III durante los primeros 5 días después del nacimiento.

Jiang y Tierney (1995a, 1996), y Jiang (1998), reportan reducción de la amplitud de la onda V y disminución en la rango de amplitud V/II. Que se acompañan de latencias prolongadas de intervalos I-V y III-V en la asfixia severa, mientras que en los casos leves las anomalías en los intervalos interonda son raras. Sugiriendo que la reducción persistente de la amplitud de la onda V indica un daño neuronal en el tallo cerebral auditivo en los niños después de la asfixia.

Se atribuye la prolongación del intervalo III-V, a una disfunción cerebral de mayor severidad, indicando un pronóstico desfavorable en los recién nacidos de alto riesgo, aproximadamente un tercio muere y los sobrevivientes tienen un severo daño neurológico y presentan pérdida auditiva (Hecox, 1985; Stockard, 1977).

Hallazgos en EHB

Las RPATC en niños que cursan con encefalopatía hiperbilirrubinémica (EHB), han demostrado alteraciones claras en la etapa aguda, muchas de ellas presentan mejoría cuando las concentraciones de bilirrubina disminuyen. La alteración en la latencia de la onda I y de los tiempos de conducción entre las ondas, indican alteración tanto periférica como del tallo cerebral y se correlacionan con datos neuropatológicos que señalan la lesión del nervio auditivo y de los núcleos cocleares, así como de los núcleos olivares superiores y del colículo inferior (Volpe, 2003; Chen y col. 2007; Wong y col. 2006). Se ha demostrado utilidad en alteraciones auditivas en neonatos con cifras de bilirrubina superiores a 28 mg/10ml (Valencia, 2001).

Siendo las RPATC una técnica sensible para encontrar alteración neuronal por bilirrubina. Se observa en la fase inicial, aumento de las latencias de las RPATC pero dentro de límites para la edad. En la fase intermedia, prolongación definida de la latencia y disminución de la amplitud de las RPATC, y la fase avanzada se acompaña de latencias muy prolongadas, amplitudes muy deprimidas, o por ondas no definidas en lo absoluto (Volpe, 2003; Amin, 2004; Amin y col. 2005).

La alteración más consistente se presenta en las ondas III y V, y en los intervalos interonda, observándose una maduración anormal asociada a los niveles de bilirrubina en sangre (Amin, 2004).

Sharma y col. (2006) reportaron que el 73 % de los niños presentan alteraciones en las RPATC, la prolongación de latencias de las ondas e interondas son los hallazgos más frecuentes. En los casos estudiados por Wong y col. (2006) solo presentaron anomalías el 10 % de los neonatos, las alteraciones no correlacionaron con los niveles de bilirrubina en sangre ni con los resultados del neurodesarrollo a largo plazo, situación también referida por Chen y col. (2006).

Los reportes de sensibilidad y especificidad de las RPATC, con respecto de otros elementos del diagnóstico del daño agudo o con respecto del establecimiento de secuelas posteriores, varían de acuerdo a los diversos autores. Se ha reportado el alto valor diagnóstico y pronóstico de las pruebas neurofisiológicas auditivas, Majnemer y col. (1988), Majnemer y Rosenblat (1995), reportan una relación significativa entre los intervalos interonda I-III, I-V y déficit del desarrollo motor grueso al año de edad, es decir, propuso que un retardo en la conducción de tallo cerebral tiene un valor predictivo positivo para el retardo en el desarrollo. La dispersión de la morfología, demostró una asociación significativa con un poder predictivo al 100%, con el estado neurológico al año de edad (DeVries y col. 1994; Ferbert-Viart y col. 1996; Majnemer y col. 1988).

Mientras que los hallazgos de Hecox (1985) y Starr y col. (1996), indican que las RPATC en niños con alteraciones por hipoxia-isquemia o hemorragias cerebrales,

fueron anormales transitoriamente y no correlacionar con el tamaño de la lesión ni con su secuela posterior.

Existen casos con valores anormales que no presentan otras manifestaciones de daño neurológico y que además no desarrollan secuela, y otros casos con parámetros dentro de lo normal que cursan con manifestaciones de encefalopatía aguda, como hemorragias o hipoxia-isquemia, y que desarrollan secuelas moderadas y severas. No existe una relación constante ni absoluta entre las RPATC, y el daño severo cerebral, aunque el poder pronóstico de la prueba se incrementa cuando se realiza tempranamente, poco después del daño. Por lo que su uso en la detección temprana de disfunción del sistema nervioso central y auditivo es bueno (Karmel y col. 1988).

Si bien es cierto que las RPATC, se utilizan como un indicador neurofisiológico que permite conocer la organización del sistema nervioso, los cambios en la morfología, latencias y amplitud de los componentes no parecen ser específicos a los tipos de daño del sistema, por lo que la predicción de problemas o secuelas a largo plazo no resulta del todo clara, aunado a la controversia en los reportes sobre la capacidad de predecir la función neurológica a futuro (Majnemer 1988,1995; De Vries y col. 1994; Febert-Viart y col. 1996; Hecox, 1985; Starr y col. 1996; Chen y col. 2006; Wong y col. 2006)

En la evaluación de las respuestas auditivas en estudios de seguimiento de niños con encefalopatía perinatal, que representan a poblaciones con riesgo de tener secuelas neurológicas en grado variables y déficit sensoriales, retoman importancia los diferentes elementos previamente comentados: desarrollo, crecimiento y maduración del SNC. Así como considerar el tipo y severidad del

daño y el impacto de este sobre la organización de las estructuras neuronales, principalmente en la interconexión entre los grupos funcionales, las expresiones funcionales rápidamente cambiantes en el primer año de vida hacen más complejo el panorama.

Sin embargo, la falta de investigación del conjunto de factores que participan en la evolución de expresiones funcionales, y la relación de éstas con sus expresiones conductuales, no ha permitido discernir en forma adecuada el peso de cada una de ellas y su evolución, desde la presencia de la encefalopatía en la etapa perinatal hasta la presentación de las secuelas, por lo que existen descripciones parciales del proceso.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Si bien en diversos trabajos de investigación se ha establecido el valor de las RPATC en diversas enfermedades que ocurren en la edad pediátrica, los resultados muestran una gran variabilidad.

En México la información del uso de las RPATC en niños con encefalopatía o daño neurológico es escasa y la información con que se cuenta no permite conferir valor pronóstico a las RPATC en los eventos del desarrollo.

La evaluación de las RPATC en los niños con daño neurológico perinatal en etapas tempranas de la vida tiene el objeto de determinar los cambios fisiológicos y sus alteraciones que ocurren como consecuencia de la encefalopatía o el daño e identificar sus posibles consecuencias a lo largo plazo, teniendo como parámetro el comportamiento funcional normal.

Los cambios fisiológicos son rápidos en esta época de la vida e involucran procesos de organización y maduración del sistema nervioso central, dichos eventos son modificados por un evento agresor al sistema nervioso. Por lo tanto, identificar tempranamente los cambios fisiológicos a través de las RPATC permitirá en ciertos casos identificar a los niños en riesgo de presentar secuelas posteriores en el desarrollo.

IV. JUSTIFICACIÓN

La presencia de daño neurológico perinatal en las etapas tempranas del desarrollo de los niños afecta tanto orgánica como funcionalmente diferentes áreas en el sistema nervioso central, y se puede manifestar posteriormente como

alteraciones en sistemas funcionales únicos (visual, auditivo, etc.) o como expresiones alteradas de conductas complejas (motora y cognitiva).

Las manifestaciones del daño neurológico están relacionadas con el tipo de lesión, el mecanismo fisiopatológico y la extensión del mismo. Observándose patrones diferentes de organización de las funciones en cada caso.

La evolución ontogenética en que se encuentra el niño en estas etapas y la maduración de las estructuras cerebrales se asocia a cambios en la organización de las funciones y muchas veces difíciles de documentar debido a que cambian rápidamente o se carece de los instrumentos diagnósticos necesarios para demostrarlos.

La forma de determinar estos cambios, la mayoría de las veces cuali-cuantitativos ante el daño es la de identificar patrones funcionales diferenciales, su forma de evolución y la velocidad de cambio. Procesos que dependen principalmente de la capacidad que tenga el sistema nervioso para reorganizarse después de un insulto al sistema nervioso central.

Las respuestas provocadas auditivas de tallo cerebral (RPATC), son parte de las herramientas clínicas que han demostrado tener valor para el diagnóstico y seguimiento de estos procesos de funcionamiento, posibilitan conocer cómo está organizándose funcionalmente el SNC en estas primeras etapas del desarrollo de los niños y cómo esta organización se ve alterada ante la presencia de eventos que alteran las estructuras del sistema nervioso.

Por lo que describir y caracterizar la evolución ontogenética de las respuestas auditivas en sujetos con daño neurológico y su asociación con ciertas manifestaciones específicas del desarrollo tomando en cuenta su severidad y

contrastando con un grupo de sujetos sanos, con el fin de identificar patrones funcionales que permitan pronosticar las secuelas neurológicas a los dos años de vida en los niños a riesgo.

V. HIPÓTESIS

Existen patrones funcionales diferenciales obtenidos a través de las RPATC dependientes del tipo de encefalopatía perinatal. La presencia de estos patrones durante la evolución ontogenética de los sujetos, permitirá predecir las secuelas neurológicas a los dos años de edad.

VI. OBJETIVOS

Objetivo general

Demostrar los patrones funcionales en la organización del tallo cerebral registrados a través de las respuestas provocadas auditivas en niños con encefalopatía perinatal, comparando con un grupo control sano, para investigar la capacidad de las RPATC para predecir la evolución del desarrollo a los 2 años de vida.

Objetivos específicos

1. Descripción y caracterización durante el proceso de desarrollo las RPATC en el primer año de la vida en niños con encefalopatía perinatal.
2. Descripción y caracterización durante el proceso de desarrollo las RPATC en el primer año de la vida en niños controles sanos.

3. Comparar los cambios documentados en las RPATC entre el grupo de encefalopatía perinatal y el grupo control en el primer año de la vida.
4. Describir los perfiles funcionales derivados de las RPATC en ambos grupos.
5. Describir y caracterizar el desarrollo que presentan los niños con encefalopatía perinatal a los 24 meses de edad.
6. Correlacionar los perfiles funcionales y evolución de los mismos con el tipo y severidad del daño neurológico, y el desarrollo evolutivo a los 12 y 24 meses de edad.
7. Generar modelos de predicción multivariada para la presencia de alteraciones del desarrollo evolutivo a los 12 y 24 meses de edad.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se planeo un estudio retrospectivo parcial de casos y controles. Posteriormente se llevó a cabo un seguimiento longitudinal y prospectivo de los niños con encefalopatía neonatal a los 24 meses de edad. (Méndez y col. 1990)

Universo de estudio, ubicación y temporalidad

Los niños ingresaron al área de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), posterior a resolver su problema agudo, dados de alta de la UCIN y con diagnóstico corroborado de encefalopatía perinatal (Hipoxia isquemia, hiperbilirrubinemia o

hemorragia), fueron canalizados al Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo localizado en el 2do piso de la torre de investigación "Joaquín Cravioto" perteneciente al INP. Todos los niños ingresaron al Seguimiento del Neurodesarrollo en donde se llevaron a cabo los registros de RPATC.

Población objetivo

Lactantes diagnosticados con encefalopatía perinatal.

Criterios de inclusión

Niños con encefalopatía. Los casos de estudio fueron niños que al iniciar su seguimiento tuvieron diagnóstico en la UCIN de encefalopatía perinatal documentada por datos clínicos y ultrasonido cerebral, en quienes fue evaluado el tipo y severidad del síndrome neurológico. Con umbral auditivo evaluado por la presencia de la onda V entre 20 y 30 dBHL, y que contaban con carta de consentimiento informado, suscrito por los padres.

Niños control. Niños en el primer año de la vida, en quienes se realizó el cuestionario de riesgo neurológico y cuya calificación fue "sin riesgo". Sin la presencia de convulsiones y exploración neurológica general normal. Con umbral auditivo evaluado por la presencia de la onda V entre 20 y 30 dBHL.

Criterios de exclusión

Niños con encefalopatía. Niños que tuvieron enfermedades asociadas neurológicas, metabólicas o degenerativas diferentes a la encefalopatía perinatal.

Niños que no contaron con el diagnóstico de encefalopatía perinatal y etiología en forma precisa.

Niños controles. Niños en quienes no se completó el estudio de RPATC.

Criterios de eliminación

Niños con encefalopatía: Niños que durante su evolución presentaron enfermedades concomitantes que involucraron en forma importante al SNC como crisis convulsivas controladas o no, infecciones en SNC, Síndromes genéticos, no diagnosticados inicialmente, etc.

Niños en quienes no fue posible realizar en forma completa el estudio de RPATC, que no contaron con todas las evaluaciones propuestas o que rechazaron seguir en el seguimiento.

Variables de estudio

- Variables independientes:

Al ingreso al estudio.

Edad	En días	Numérica continua
Genero	Femenino, masculino	categórica nominal
Condición al nacimiento	Pretérmino, término, postérmino	categórica nominal
Trofismo al nacimiento	Hipotrófico, normotrófico, hipertrófico	categórica nominal
Tipo de encefalopatía perinatal	Hipoxia-isquemia, hiperbilirrubinemia, hemorragia o mixta	categórica nominal
Severidad de la	Leve, moderada, severa	categórica ordinal

encefalopatía perinatal.

síndrome neurológico Hipotónico, hipertónico, categórica nominal
 disautonómico

- Variables intervinientes:

Latencia de las ondas I, II, En milisegundos (ms) Numérica continua
 III y V

Amplitud de las ondas I, III En microvolts (μV) Numérica continua
 y V.

Latencia intervalos I-III, III- En milisegundos (ms) Numérica continua
 V y I-V.

- Variables dependientes

A los 12 y 24 meses de edad.

Coefficiente global de En porcentaje de Numérica continua
 desarrollo evolutivo Gesell desarrollo

Coefficiente por área de En porcentaje de Numérica continua
 desarrollo evolutivo de desarrollo
 Gesell

Presencia de retraso en el Si, no categórica nominal
 desarrollo

Severidad del retraso Leve, moderado, severo categórica nominal

Consideraciones éticas

Al ingresar al Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría y la Universidad Autónoma Metropolitana- Xochimilco (LSND), se les explicó a los padres de los niños el tipo de estudio a realizar,

describiendo como se llevarían a cabo las pruebas, la forma de seguimiento y los beneficios esperados. Si estaban de acuerdo, los padres firmaron la carta de consentimiento informado para participar en el estudio.

Se aclaró a los padres que la realización de las RPATC dado que son un método de evaluación no invasivo y su realización en el sueño fisiológico, no agregaba riesgos innecesarios a los niños.

Todos los niños referidos al LSND con riesgo de presentar secuelas neurológicas se incluyeron en un programa sistemático de intervención temprana en el Laboratorio de seguimiento del Neurodesarrollo INP-UAM-X. (Sánchez y col. 2000)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de obtenidos de las RPATC y de las variables independientes fueron codificados en una base de datos en el programa EXCEL, posteriormente los datos fueron llevados al programa JMP V 5.1 (2002), para el análisis estadístico de los datos.

En la primera parte del estudio que tuvo como objetivo la comparación de medias entre dos poblaciones, la hipótesis de nulidad fue:

H₀. No existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de latencia absoluta, intervalos y amplitudes entre el grupo de encefalopatía y el grupo control.

Para el segundo objetivo de la investigación, que se centra en la capacidad de las RPATC para predecir la secuela neurológica. Se establece la diferencia en términos de proporción en los sujetos que presenten las secuelas. Se formaron

dos tipologías dentro de este grupo en función de las RPATC de manera que uno de ellos presente una mayor frecuencia de secuelas y el otro la menor posible.

El grupo con mayor frecuencia $p=0.4$, $p=0.5$.

El grupo con menor frecuencia $p=0.05$, $p=0.10$.

Se contrastó la siguiente hipótesis de nulidad:

H₀. No existen diferencias en los valores de las RPATC entre el grupo que presenta retraso en el desarrollo y el grupo que no la presenta, por lo que no es posible predecir la presencia del retraso.

H_a. Hay diferencias en los valores de RPATC entre ambos grupo.

Cálculo del tamaño muestral

Con el fin de obtener un poder de 80% a un nivel de significancia del 5% ($\sigma=.8$, $\beta=0.02$, $\alpha=0.05^*$), se determinó incluir a un mínimo de 25 sujetos para cada grupo (casos y controles), y para el seguimiento longitudinal (*Obtenido con el programa estadístico JMP V6).

Análisis de los resultados

Se realizó la descripción de las variables dependientes, independientes e intervinientes a través de sus medidas de tendencia central y dispersión: media y desviación estándar para variables con distribución normal; mediana, valores mínimos y máximos para variables con distribución no normal.

Se compararon los valores obtenidos de las latencias e intervalos de las RPATC para el grupo con daño neurológico y el grupo control en cada una de las evaluaciones a través de análisis de varianza (ANOVA).

Para comparar las medias de latencias, intervalos y amplitudes obtenidas de en las RPATC a los 6 y 12 meses de edad se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) y la prueba de "t" de student.

Conglomerados con método de Ward.

Los conglomerados son una técnica que busca encontrar una partición de los elementos de estudio en grupos homogéneos sobre la base de muchas variables, considerando a cada elemento un punto en un espacio de p dimensiones, lo que se busca es agrupar puntos cercanos en el espacio.

La muestra de n elementos debe ser representativa de una población, para poder efectuar extrapolaciones, es decir tener validez externa. Los objetivos de la técnica son: 1.- Disminución de la dimensionalidad, es decir, pasar de p variables numéricas a una variable categórica con k categorías. ($k=2,3,4,5\dots$). 2.- Simplificación para efectuar otros análisis. 3.- Encontrar los grupos de variables que se asocian y como, en cada conglomerado, lo que podríamos llamar tipologías. 4.- Generar o proponer hipótesis para explicar la forma en que se comportan las variables originales en las llamadas tipologías.

En las técnicas jerárquicas se comienzan con n conglomerados, es decir cada elemento como un conglomerado inicial, después se unen los dos puntos más cercanos o de menor distancia, para formar un conglomerado de 2 elementos; luego de nuevo se obtienen distancias entro los $n-1$ conglomerados que se tienen, y se unen los dos que sean más cercanos; puede ser que se unan dos puntos iniciales o que el conglomerado de dos se una con un elemento; con los $n-2$ conglomerados resultantes se vuelven a obtener distancias y se unen los dos más

cercanos; el proceso prosigue hasta unir todos los puntos en un solo conglomerado. Esta técnica requiere n menores de 300. En el método jerárquico se pueden usar varias medidas de distancias entre los conglomerados. El método de Ward usa análisis de varianza para evaluar las distancias entre los conglomerados. Para abreviar, este método intenta minimizar la Suma de Cuadrados (SC) entre dos (hipotético) conglomerados que pueden formarse a cada paso. Este método se considera muy eficaz, y tiende a crear conglomerados de tamaño pequeño.

Una vez formados los conglomerados se tipifica (o caracteriza) como quedaron integrados en términos del número de elementos en cada uno de ellos y los valores promedio de las variables. Se recomienda que el número de elementos en cada conglomerado no sea muy pequeño. Si se tiene un elemento muy alejado del resto tiende a quedar como único elemento de un solo conglomerado, esto puede ser una observación atípica.

La caracterización de los conglomerados permite contestar la pregunta ¿en qué difieren y cómo? , para esto se tomó el siguiente camino: Efectuar un análisis de varianza multivariado para valorar en que variables discrepan los conglomerados. Obteniendo la grafica "biplot" o análisis canónico. En esta gráfica se puede observar que variables se asocian y como con cada conglomerado.

Posteriormente los conglomerados (2 a 3), se usaron como variable dependiente categórica en modelos logísticos, con las p variables como independientes y valorar el peso de las variables en la predicción de los conglomerados. Siempre en todos los casos buscar un significado práctico y apoyo teórico a los conglomerados obtenidos. (Kashigan, 1991)

En los reportes de Quatromoni y col. (2002), MuñozLedo y col. (2002, 2003), Sánchez y col. (2002, 2004), Romero y col. (2000, 2003), Yamamoto-Kimura y col. (2005), y Lazarevich y col. (2006); se ha retomado la técnica de conglomerados para efectuar el análisis de la información y responder a las preguntas e hipótesis de investigación.

Para llevar a cabo el **perfil funcional** de las respuestas auditivas se utilizó este método de conglomerados de Ward, en el que se incluyeron los valores de latencias, intervalos y amplitudes de las RPATC. Los valores de las RPATC fueron estandarizados para evitar el posible sesgo, al existir formas diferentes de medición en latencias y amplitudes. Los conglomerados permitieron disminuir la dimensionalidad de las variables y encontrar asociación entre ellas, tipificando tres grupos de comportamiento neurofisiológico o **perfiles funcionales**, posteriormente se efectuó un análisis de varianza o J_i^2 , para explorar las asociaciones entre los perfiles neurofisiológicos y las variables independientes: género, condición al nacimiento, tipo y severidad de la encefalopatía perinatal.

Posteriormente se probó la asociación entre los perfiles funcionales con las variables dependientes (puntaje de desarrollo global, áreas de desarrollo y la presencia de retraso en el desarrollo), utilizando análisis de varianza o J_i^2 .

El valor de p estadísticamente significativo se fijó en 0.05.

Gráficas de Correlación canónica.

Para ayudar a la caracterización de los patrones funcionales se utilizaron las gráficas de correlación canónica. Técnica descriptiva que busca asociar dos grupos de variables, es decir, si se tiene una muestra con n elementos, a los que

se les miden p variables de un tipo y q variables de otro, y se quiere encontrar ¿cómo se asocian un grupo de características con el otro? La pregunta requiere alguna simplificación conceptual y metodológica, en este caso es en el sentido de considerar asociaciones lineales de combinaciones lineales de variables.

Análisis multivariado

Para la predicción del desarrollo a los 12 y 24 meses de edad se utilizó un análisis de varianza multivariado (MANOVA), se probaron diferentes modelos que incluyeron las variables independientes y los perfiles funcionales obtenidos a los 6 meses. Se obtuvo el valor de F y el valor de p para cada modelo completo y para cada variable dentro del modelo. Se consideró un análisis de mediciones repetidas (*time), obteniéndose el valor de F y el valor de p para el modelo completo y para cada variable dentro del modelo. El valor de p estadísticamente significativo se fijó en 0.05.

Procedimientos para obtención de RPATC

Para el registro de las respuestas provocadas auditivas de tallo cerebral (RPATC) se utilizó un equipo marca Amplaid MK15, de un canal de exploración con los siguientes parámetros: Filtros bajos a 100 Hz, filtros altos a 3000 Hz, amplificación de la señal a 100mV. Colocación de audifonos con diafragmas en fase de rarefacción en ambos oídos, explorando inicialmente el oído derecho y posteriormente el oído izquierdo, manteniendo un ruido de enmascaramiento en el oído contralateral al explorado de 60 dB. La señal se registrará a través de electrodos de superficie colocados sobre el cuero cabelludo en Cz+, M2 y M1

(negativo y tierra alternando al oído explorado), de acuerdo a la técnica 10-20 Internacional. Para la exploración se utilizó un estímulo de onda cuadrada "click" de 100 ms de duración con un rango de estimulación de 11 pulsos por segundo, promediando 2000 estímulos en cada oído a 80 dBHL, en dos ocasiones, en una ventana de análisis de 100 ms. Procedimiento estandarizado de acuerdo a lo propuesto por la IFCN (Nuwer y col. 1994).

La latencia de las ondas I, II, III, IV y V y los intervalos I-III, III-V y III-V, se midieron en milisegundos (ms) considerando la latencia del momento en que se envía la señal hasta el máximo pico de cada una de las ondas y el tiempo de conducción entre la onda I y III, entre la III y V y entre la onda I y la V. La amplitud de las ondas I, III y V se midió en microvolts (μV).

Los valores obtenidos en las RPATC en el oído derecho e izquierdo se promediaron para obtener un solo valor, que fue utilizado para el análisis en esta investigación (método previamente utilizado, Romero y col. 2000).

La evaluación de se realizó al ingreso del estudio a los 6, 12 y 24 meses de edad. La relación de amplitud V/I se evaluó en porcentaje de acuerdo a lo propuesto por Pratt y col. (1999). Dividiendo la amplitud absoluta de la onda I entre la amplitud absoluta de la onda V, expresado en porcentaje; el rango de amplitud puede estar entre 50 y 300 %, cuando esta relación es menor de 50% hay sospecha de alteración central, y cuando es mayor de 300% hay sospecha de alteración auditiva periférica o pérdida sensorial.

Procedimientos clínicos

La presencia de encefalopatía perinatal (EP) fue diagnosticada en la unidad de Cuidados intensivos (UCI) del Instituto Nacional de Pediatría (INP), secundaria a

una patología aguda en el periodo perinatal (hipoxia-isquemia, hemorragia, hiperbilirrubinemia o mixta: cuando se presentaron dos o más causas asociadas), posterior a la resolución de su problema agudo y egreso de la UCI fueron canalizados al LSND, si cumplían los criterios de inclusión se consideraron para el presente estudio.

A su ingreso al LSND se llevo a cabo el diagnóstico del Síndrome neurológico de acuerdo a los criterios establecidos en el manual de procedimientos del LSND por un especialista en neurodesarrollo. Clasificando el síndrome que el niño presentaba a su ingreso como Hipotónico, hipertónico o disautonómico (Sánchez y col. 2000).

La evaluación de desarrollo con la prueba de Gesell y Amatruda (1971) se realizó a los 12 y 24 meses por un profesional estandarizado y de acuerdo a los criterios establecidos en el LSND. El puntaje obtenido corresponde al porcentaje de desarrollo global del niño y al porcentaje de desarrollo por áreas: motora, adaptativa, personal-social y de lenguaje.

VIII. RESULTADOS

Para cubrir los objetivos de la investigación se realizaron dos fases, la primera se inicia con el análisis parcialmente retrospectivo.

PRIMERA FASE

El objetivo planteado en esta fase fue la descripción y caracterización durante el en el primer año de la vida las RPATC en niños con encefalopatía perinatal y niños control sanos.

Características de la población de estudio.

Se analizaron las RPATC en 135 niños que cursaron con encefalopatía perinatal considerada como lesiones al encéfalo producidas por una patología aguda en el periodo perinatal (hipoxia-isquemia, hemorragia, hiperbilirrubinemia o mixta).

67 sujetos fueron del género femenino (49.5%) y 68 masculinos (50.5%); por grupos de edad, 41 niños fueron menores de cuatro meses, 42 niños estuvieron entre cinco y ocho meses y 52 entre nueve y 12 meses.

El grupo control (sano) se constituyó con 77 niños sin evidencia clínica de enfermedad neurológica o auditiva, 34 del género femenino y 43 masculino, 33 menores de cuatro meses, 34 niños entre cinco y ocho meses, y 10 entre nueve y 12 meses. Las características de género, edad, presencia y severidad del tipo de encefalopatía en el grupo con EP y el grupo sano se observan en la Tabla 1.

	Niños control	Niños EP
No. (%)	77	135
Género		
Femenino	34 (44.2)	67 (49.6)
Masculino	43 (55.8)	68 (50.4)
Edad (meses)		
1-4	33 (42.8)	41(30.3)
5-8	34 (44.2)	42 (31.2)
9-12	10 (13)	52 (38.5)
Tipo de EP		
Hipóxico-isquémico		51 (37.7)
Hiperbilirrubinemia		21 (15.5)
Hemorragia		16 (11.8)
Mixta		17 (12.5)
Severidad del EP		
Leve		72 (53.3)
Moderado		23 (17)
Severo		10 (7.4)
		n=212

Tabla 1. Características de género, edad, tipo y severidad de los sujetos de estudio, niños control y con encefalopatía perinatal (EP).

Se efectuó el análisis exploratorio de los valores de las RPATC (latencia y amplitud de ondas e intervalos), se promediaron los valores de ambos oídos, método previamente utilizado (Romero y col. 2000).

Los valores de la media y desviación estándar de las RPATC y los valores de *p* obtenidos en el análisis de varianza de los dos grupos se muestran en la Tabla 2.

Grupo		Latencia (ms)									Amplitud (μV)		
		I	II	N1	III	V	N2	I-III	III-V	I-V	I	III	V
Control	Media	1.72	2.52	3.19	4.15	6.25	7.0	2.42	2.08	4.50	.227	.260	.274
	ds	0.17	0.27	0.41	0.25	0.39	0.36	0.21	0.26	0.29	.122	.101	.083
EP	Media	1.80	2.73	3.39	4.22	6.39	7.21	2.40	2.16	4.58	.257	.301	.358
	ds	0.26	0.32	0.38	0.36	0.47	0.49	0.23	0.25	0.36	.148	.130	.130
Valor de <i>p</i>		0.01	0.0001	0.0004	0.15	0.03	0.0009	0.66	0.03	0.10	0.13	0.01	0.0001

ds=Desviación estándar

Valor de *p* significativo en negritas.

Tabla 2. Valores de la media y desviación estándar de las RPATC en los grupos con EP y control.

Los valores de la media establecidos para las ondas I, II y V fueron estadísticamente significativos entre los grupos, presentando valores mayores el grupo de niños con EP ($p < 0.01$, $p < 0.0001$ y $p < 0.03$, respectivamente).

Para la latencia de los componentes N1 ($p < 0.0004$) y N2 ($p < 0.0009$), se establecieron diferencias estadísticamente significativas, observándose valores prolongados para los niños con EP, la diferencia entre los grupos estuvieron entre .2 y .14 ms en promedio. Para la onda III no se observaron diferencias significativas.

Los valores de la media para la latencia del intervalo I-III y I-V, no presentaron diferencias entre los dos grupos, sin embargo, mientras que para el intervalo III-V se observan valores mayores para el grupo control ($p < 0.03$). Las amplitudes de las ondas presentaron diferencias entre medias para las ondas III ($p < 0.016$) y V ($p < 0.0001$), la amplitud promedio fue mayor para el grupo con EP.

Con relación al género se observaron diferencias significativas para la onda III, ($p < 0.003$), la onda V ($p < 0.0001$), N2 ($p < 0.0002$), el intervalo I-III ($p < 0.001$), el III-

V ($p < 0.01$), el I-V ($p < 0.0001$), y amplitud de la onda I ($p < 0.03$). Las niñas presentaron ondas e intervalos con valores promedio más cortos que los niños. La amplitud de la onda I en niñas fue mayor que el promedio presentado en los niños.

Por grupos de edad en los niños con EP se observó en general latencias mayores en todas las ondas e intervalos que los que presentaron los niños sin riesgo. Los niños entre uno y cuatro meses presentaron los valores más prolongados, disminuyendo en los grupos de mayor edad.

Los valores medios y desviación estándar para latencias absolutas y amplitudes de ondas e intervalos por grupos de estudio y edad se resumen en la Tabla 3.

En los niños con daño se observaron diferencias significativas entre los grupo de edad para las ondas II, N1, III, V, N2, I-III, I-V y amplitud de la onda V.

Para el grupo control las diferencias entre los grupos de edad fueron significativas únicamente para la onda III y V ($p < 0.01$, $p < 0.04$).

La amplitud de las ondas I, III y V aumentó al incrementarse la edad, en ambos grupos; en el grupo control no se observó asociación estadística significativa para este comportamiento, mientras que para el grupo con EP se observó diferencia estadística significativa para la onda V ($p < 0.005$).

Encefalopatía perinatal

Meses	Latencia (ms)									Amplitud (μ V)		
	I	II	N1	III	V	N2	I-III	III-V	I-V	I	III	V
1-4	*1.82	2.84	3.55	4.33	6.58	7.39	2.51	2.23	4.74	.238	.288	.306
	**0.26	0.32	0.36	0.32	0.41	0.46	0.22	0.22	0.30	*.130	.118	.122
5-8	*1.81	2.70	3.40	4.28	6.43	7.26	2.43	2.17	4.64	.268	.298	.364
	**0.27	0.31	0.37	0.29	0.40	0.41	0.22	0.24	0.30	*.148	.139	.116
8-12	*1.77	2.66	3.26	4.08	6.21	7.04	2.30	2.10	4.41	.264	.315	.393
	**0.25	0.31	0.36	0.34	0.50	0.51	0.19	0.28	0.37	*.162	.132	.136
Valor de p	.62	.02	.001	.001	.0005	.001	.001	.08	.0001	.60	.59	.005

Control

Meses	Latencia (ms)									Amplitud (μ V)		
	I	II	N1	III	V	N2	I-III	III-V	I-V	I	III	V
1-4	*1.73	2.55	3.25	4.23	6.36	7.05	2.48	2.10	4.57	.232	.285	.282
	**0.17	0.28	0.45	0.24	0.48	0.43	0.22	0.25	0.30	*.126	.101	.087
5-8	*1.74	2.51	3.13	4.12	6.20	6.99	2.37	2.07	4.46	.224	.241	.256
	**0.18	0.29	0.40	0.23	0.26	0.28	0.19	0.27	0.27	.113	.102	.078
8-12	*1.60	2.49	3.20	3.99	6.04	6.84	2.36	2.06	4.43	.221	.240	.306
	**0.12	0.10	0.37	0.27	0.32	0.30	0.19	0.24	0.27	.147	.092	.079
Valor de p	.07	.80	.52	.016	.043	.28	.083	.905	.188	.950	.176	.187

* Media

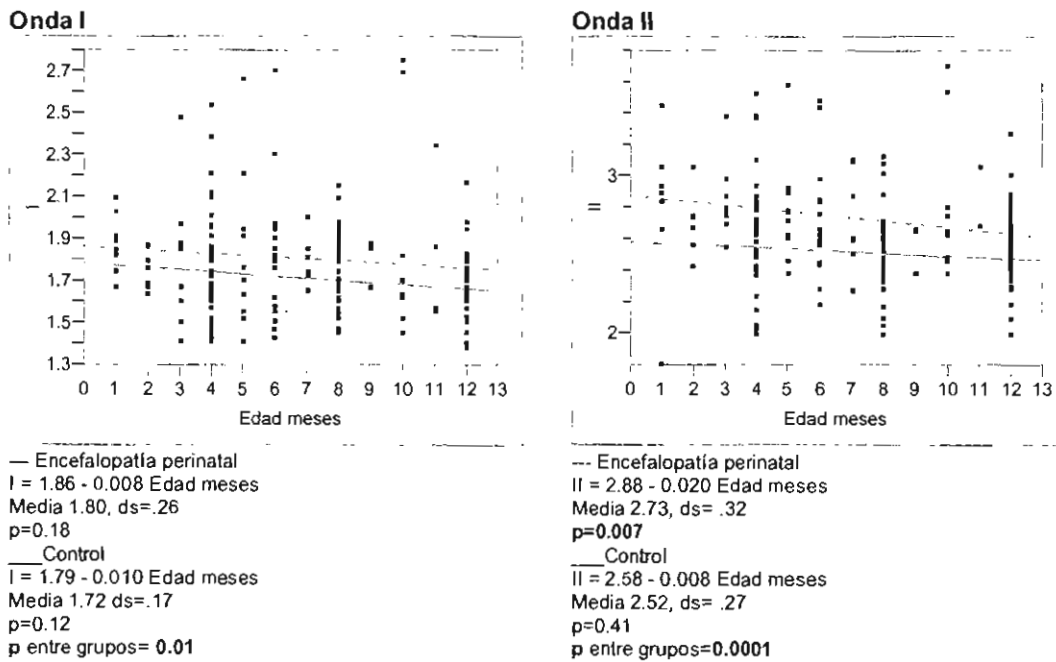
**Desviación estándar

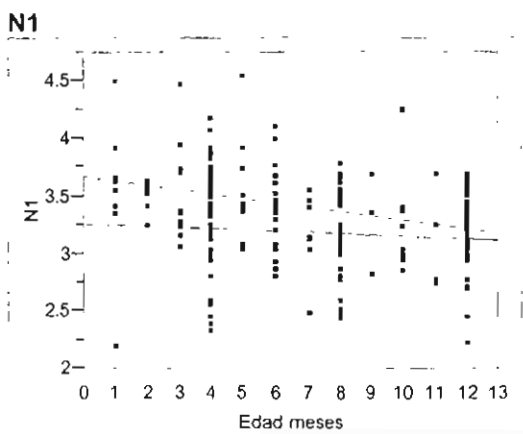
Valor de p significativo en negritas.

Tabla 3. Valores de la media y desviación estándar de las latencias y amplitudes de las ondas I, III y V, y de los intervalos I-III, III-V, I-V, por grupos de edad en los niños con Encefalopatía perinatal y los niños control.

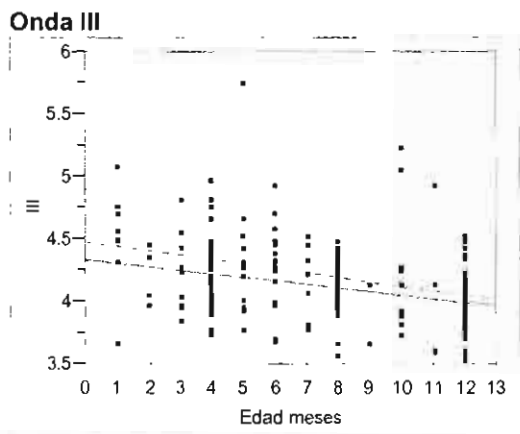
La variación en las RPATC al cambiar la edad de acuerdo al grupo de pertenencia se observa a través del análisis de regresión que se presenta en el grupo de gráficas 1. Los cambios fueron más evidentes y estadísticamente significativos en el grupo con EP, acortamiento de latencias al aumentar cada mes de edad para

las ondas II (0.020 ms), N1 (0.036 ms), III (0.034 ms), V (0.04 m), N2 (0.04 ms), para los intervalos I-III (0.026 ms), III-V (0.013 ms), I-V (0.03 ms) y aumento de amplitud de la onda V (.010 μ V por mes). Cambios más rápidos fueron observados para el intervalo I-III, la amplitud de la onda III y amplitud de la onda V. Mientras que en los niños control los cambios fueron menos evidentes aunque significativos para la onda III (0.028 ms) y la onda V (0.036 ms). La amplitud de la onda V fue mayor con relación a la onda I en ambos grupos. En la gráfica 1 se observan los valores de p obtenidos en los coeficientes de regresión en cada grupo y el valor de p del efecto global (entre grupos).

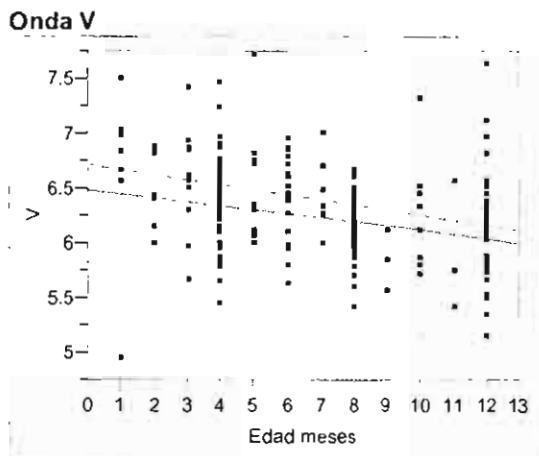




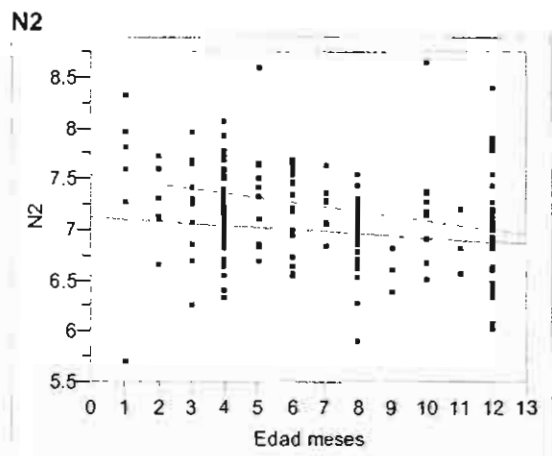
--- Encefalopatía perinatal
 $N1 = 3.66 - 0.036 \text{ Edad meses}$
 Media 3.39, $ds = .38$
 $p = 0.0001$
 ___ Control
 $N1 = 3.26 - 0.011 \text{ Edad meses}$
 Media 3.19, $ds = .41$
 $p = 0.48$
 $p \text{ entre grupos} = 0.0004$



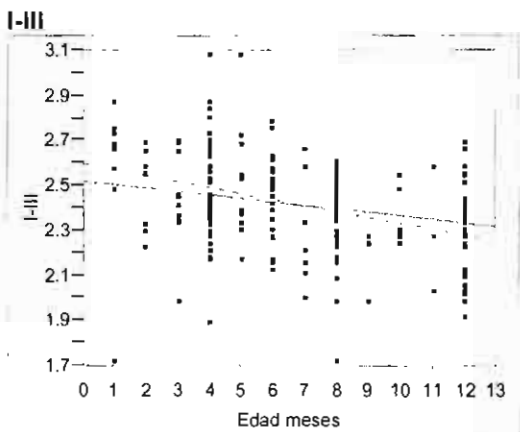
--- Encefalopatía perinatal
 $III = 4.47 - 0.034 \text{ Edad meses}$
 Media 4.22, $ds = .36$
 $p = 0.0001$
 ___ Control
 $III = 4.33 - 0.028 \text{ Edad meses}$
 Media 4.15, $ds = .25$
 $p = 0.003$
 $p \text{ entre grupos} = 0.15$



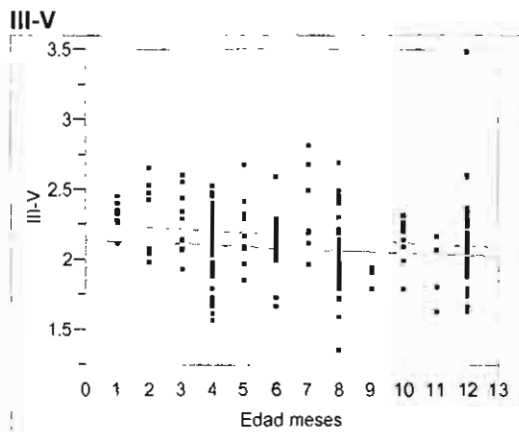
--- Encefalopatía perinatal
 $V = 6.73 - 0.046 \text{ Edad meses}$
 Media 9.39, $ds = .47$
 $p = 0.0001$
 ___ Control
 $V = 6.49 - 0.036 \text{ Edad meses}$
 Media 6.25, $ds = .39$
 $p = 0.01$
 $p \text{ entre grupos} = 0.03$



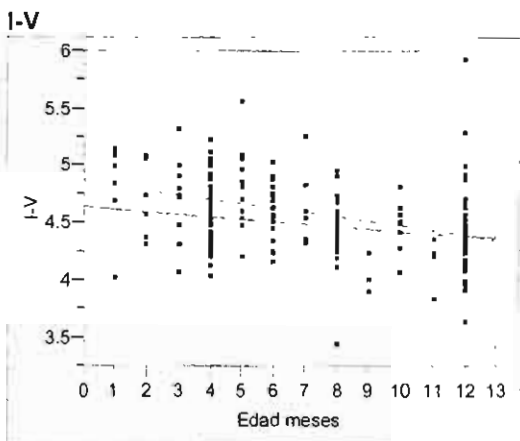
--- Encefalopatía perinatal
 $N2 = 7.55 - 0.045 \text{ Edad meses}$
 Media 7.21, $ds = .49$
 $p = 0.0001$
 ___ Control
 $N2 = 7.13 - 0.021 \text{ Edad meses}$
 Media 7.0, $ds = .36$
 $p = 0.13$
 $p \text{ entre grupos} = 0.0009$



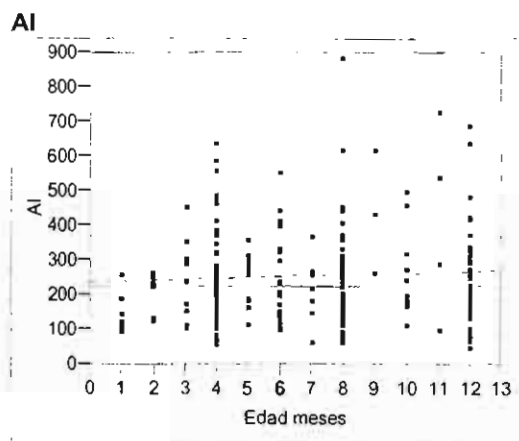
— Encefalopatía perinatal
 $I-III = 2.59 - 0.026 \text{ Edad meses}$
 Media 2.40, $ds = .23$
 $p = 0.0001$
 — Control
 $I-III = 2.52 - 0.015 \text{ Edad meses}$
 Media 2.42, $ds = .21$
 $p = 0.06$
 $p \text{ entre grupos} = 0.66$



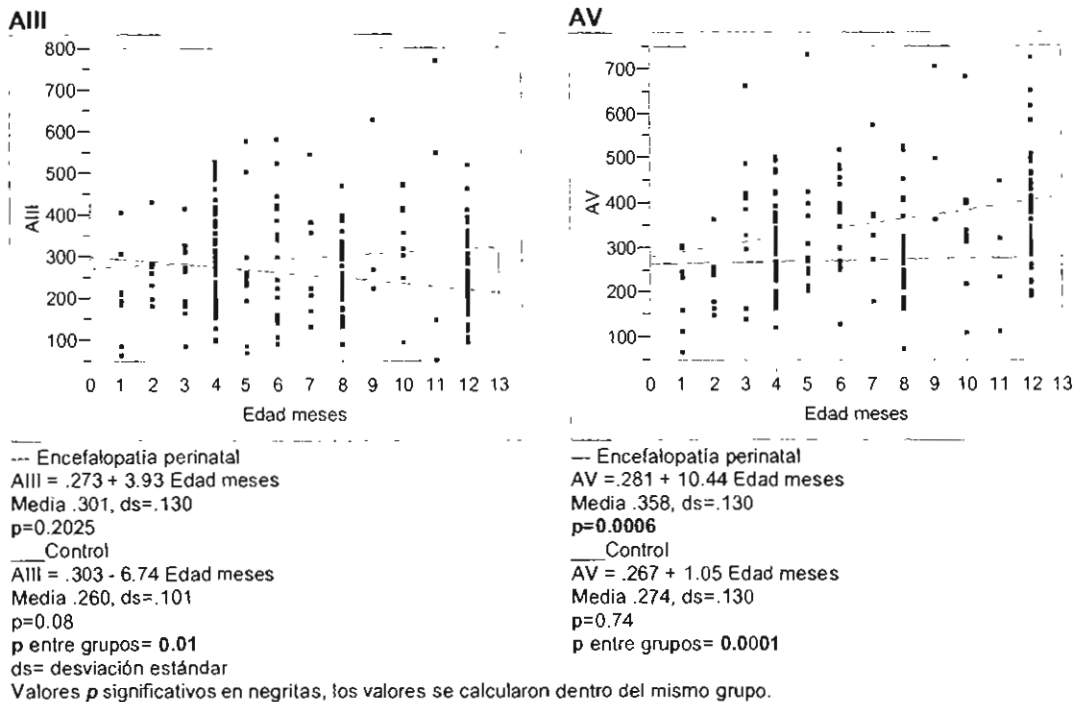
— Encefalopatía perinatal
 $III-V = 2.26 - 0.013 \text{ Edad meses}$
 Media 2.16, $ds = .25$
 $p = 0.03$
 — Control
 $III-V = 2.13 - 0.008 \text{ Edad meses}$
 Media 2.08, $ds = .26$
 $p = 0.42$
 $p \text{ entre grupos} = 0.03$



— Encefalopatía perinatal
 $I-V = 4.87 - 0.039 \text{ Edad meses}$
 Media 4.58, $ds = .36$
 $p = 0.0001$
 — Control
 $I-V = 4.64 - 0.021 \text{ Edad meses}$
 Media 4.50, $ds = .29$
 $p = 0.06$
 $p \text{ entre grupos} = 0.10$



— Encefalopatía perinatal
 $AI = .236 + 2.87 \text{ Edad meses}$
 Media .257, $ds = .148$
 $p = 0.41$
 — Control
 $AI = .225 + 0.31 \text{ Edad meses}$
 Media .227, $ds = .122$
 $p = 0.94$
 $p \text{ entre grupos} = 0.13$



Gráfica 1. Variación de las RPATC al cambiar la edad en meses en los grupos con encefalopatía perinatal y control. Se muestran los cambios en ms para las ondas e intervalos, y en μV para la amplitud de las ondas. El valor de la media y la desviación estándar para cada latencia, intervalo y amplitud. Se muestra el valor de p obtenido de los coeficientes de regresión para cada grupo y en valor de p entre el grupo de encefalopatía perinatal y el control.

En todos los niños se observa un cambio en las latencias y amplitudes de las RPATC en el primer año de la vida. Para los niños EP se observa un claro descenso en las latencias de las ondas I, III y V al aumentar la edad, para los niños control este cambio no es tan evidente en las ondas I y II. Los niños con EP mostraron acortamiento de latencias muy obvio para el intervalo I-III, finalizando en el primer año de la vida con valores más cortos que los controles, mientras que en el intervalo III- V no se presentaron cambios evidentes. En general se observa

poca variación en la latencia de los intervalos en los niños control.

En la amplitud de las ondas se observó la tendencia a aumentar el tamaño de las ondas a mayor edad de los niños, los cambios más evidentes fueron para los niños con EP en la amplitud de las ondas III y V. Existiendo poco cambio en la amplitud de la onda I tanto en los niños con EP como controles. La amplitud de la onda III presentó una típica interacción entre los valores obtenidos de los niños con encefalopatía y de los niños control.

La relación de amplitud V/I se evaluó de acuerdo a lo propuesto por Pratt y col. (1999), clasificando en el grupo de EP al 89 % de los niños sin alteración, mientras que en el grupo control se clasificó al 10 % de los niños con alteración periférica o central. Tabla 4.

Clasificación	Niños control		Niños con EP	
	n	%	n	%
1. Alteración central	3	4.5	3	3
2. Normal	70	90	121	89
3. Alteración periférica	4	5.5	11	8
Total	77	100	135	100

Tabla 4. Clasificación de alteraciones a partir de la relación de amplitud V/I, en el grupo control y el grupo con EP.

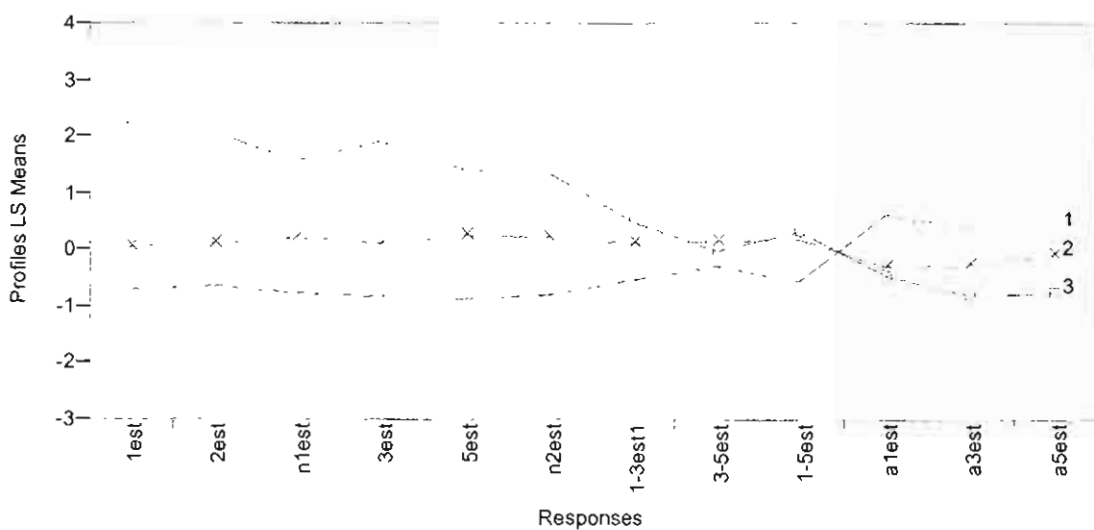
La relación de amplitud V/I en los niños con EP aumenta $0.064 \mu\text{V}$ en promedio al cambiar de un mes a otro ($p < 0.027$), mientras que en los niños control esta relación se modificó en $0.013 \mu\text{V}$, los grupos se empezaron a diferenciar a partir del 4º mes al aumentar la edad cada mes, este comportamiento no presentó asociación estadística significativa.

La relación entre el tipo de encefalopatía perinatal (hipoxia-isquemia, hemorragia, hiperbilirrubinemia o mixta), y su severidad con los valores de latencias, intervalos y amplitudes de las RPATC no presentó asociación estadística significativa

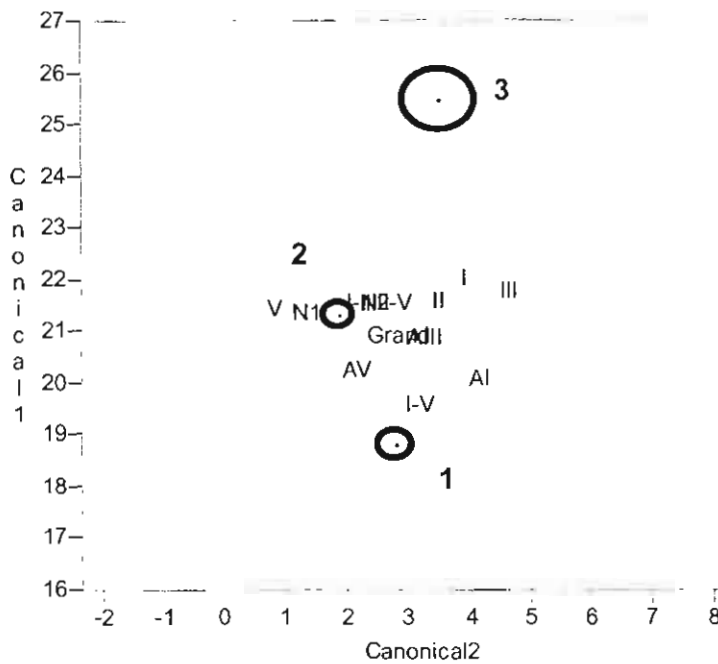
Formación de conglomerados

Para continuar con el análisis de los resultados se llevo a cabo la formación de los conglomerados con el método de Ward, para lo cual se incluyeron los que valores de latencias, intervalos y amplitudes de las RPATC del grupo con EP y el grupo control, tipificándose tres comportamientos neurofisiológicos, que denominamos perfiles funcionales, estos perfiles se presentan en la Gráfica 2.

Perfiles funcionales



INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
 ARCHIVO HISTÓRICO



Gráfica 2. En la parte superior se presentan los tres perfiles funcionales obtenidos con los conglomerados a partir de los valores estandarizados de latencias de ondas, intervalos y amplitudes de las RPATC. En la parte inferior se presenta la gráfica de correlación canónica donde se observa la separación de los grupos.

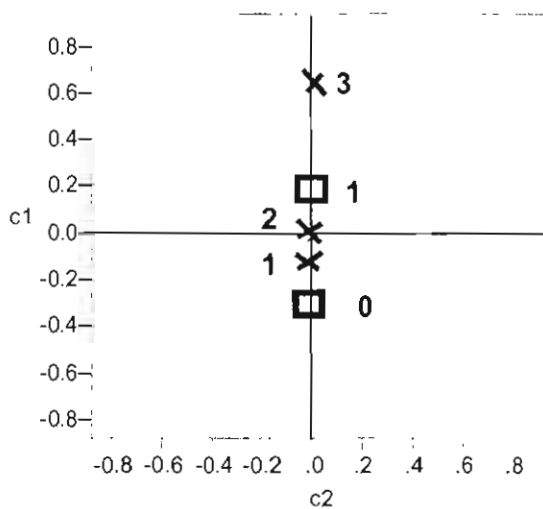
La distribución de los niños en los perfiles funcionales de acuerdo a la presencia de la encefalopatía perinatal se observa en la tabla 5. La distribución de los niños con y sin EP en el perfil 1 fue muy parecida (16 y 22% respectivamente), en el perfil 2 se observó un mayor porcentaje (33.3%) de niños con en EP, mientras que en el perfil 3 predominaron los niños con EP (8.33), con diferencia estadística significativa (J^2 Pearson 8.603, $p < 0.013$).

Perfil	Sin Encefalopatía 0	Con Encefalopatía 1	Total
1	33 (16.18)	45 (22.06)	78 (38.2)
2	40 (19.61)	68 (33.33)	108 (52.9)
3	1 (0.49)	17 (8.33)	18 (8.8)
Total	74 (36.27)	130 (63.73)	204

χ^2 Pearson 8.603, $p < 0.013$

Tabla 5. Distribución de los niños en los perfiles funcionales de acuerdo a la presencia de la encefalopatía perinatal.

El análisis de correspondencia permitió mostrar que el perfil 3 tiene un comportamiento diferente a los demás perfiles, es decir que la diferencia esta dada por el Perfil 3, esto se observa en la gráfica 3.



X Perfiles
 □ Encefalopatía 0=sin, 1= con.

Gráfica 3. Análisis de correspondencia entre los perfiles funcionales obtenidos de las RPATC y los perfiles funcionales.

Los valores promedio de las RPATC de los tres perfiles correspondientes para el grupo con EP y el grupo control se presentan en la tabla 6.

Encefalopatía perinatal												
Perfil	Latencia (ms)						Amplitud (μ V)					
	I	II	N1	III	V	N2	I-III	III-V	I-V	AI	AIII	AV
1-Rápido	1.63	2.52	3.11	3.92	5.98	6.80	2.27	2.06	4.35	.350	.380	432
2-Intermedio	1.80	2.72	3.45	4.27	6.52	7.34	2.46	2.23	4.69	.205	.267	336
3-Lento	2.31	3.32	4.02	4.89	7.04	7.83	2.55	2.16	4.71	.180	.190	229

Control												
Perfil	Latencia (ms)						Amplitud (μ V)					
	I	II	N1	III	V	N2	I-III	III-V	I-V	AI	AIII	AV
1	1.60	2.38	2.93	3.98	6.01	6.80	2.35	2.07	4.43	.289	.290	.292
2	1.79	2.63	3.42	4.26	6.43	7.15	2.46	2.11	4.57	.189	.239	.265
3	2.13	2.79	3.86	4.68	6.38	7.29	2.54	1.7	4.25	.136	.192	.205

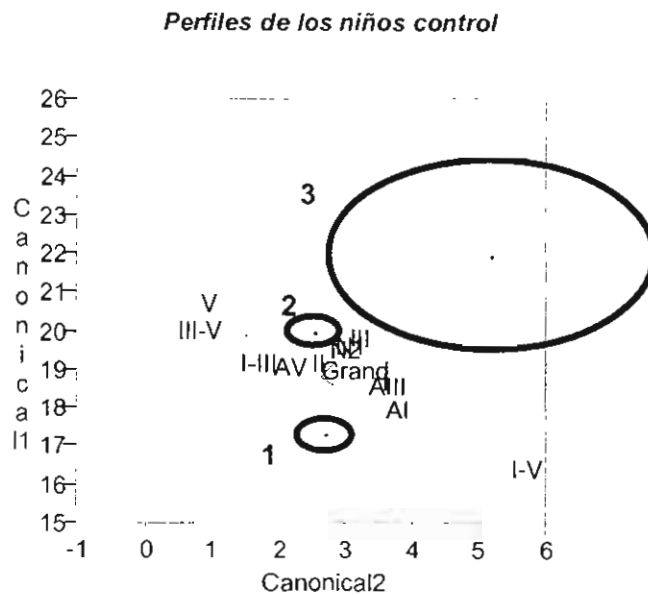
Tabla 6. Valores medios de latencias, intervalos, amplitudes de las RPATC en los tres perfiles neurofisiológicos en el grupo con EP y control.

Se analizó la distribución de los perfiles funcionales dentro de cada grupo de estudio. En el grupo con EP el primer perfil incluyó a los niños que presentaron latencias cortas para ondas e intervalos y mayor amplitud (el cual se denominó de respuestas rápidas), el segundo perfil presenta valores intermedios en latencia e intervalos, con intervalo III-V largo (denominado de respuestas intermedias). El tercer perfil se caracterizó por valores prolongados en latencias de ondas e intervalos y amplitudes pequeñas (denominado de respuestas lentas). En el grupo

control, el comportamiento de los tres grupos presento más variabilidad; en el primer perfil, se presentaron valores cortos en las ondas I, II, N1, III, e intervalo I-III, valores intermedios en onda V, e intervalos III-V y I-V, con amplitudes grandes. El segundo perfil presenta valores intermedios en ondas I, II, N1, III, e intervalo I-III y III-V, valores largos en onda V e intervalo I-V largo, con amplitudes intermedias. En el tercer perfil se observaron valores largos para ondas I, II, N1, III, N2 e intervalo I-III, valores cortos para intervalos III-V, I-V y con amplitudes menores.

Posteriormente se analizó la asociación de los perfiles funcionales con la edad ($p < 0.06$), género ($p < 0.02$) y la presencia de encefalopatía perinatal ($p < 0.04$).

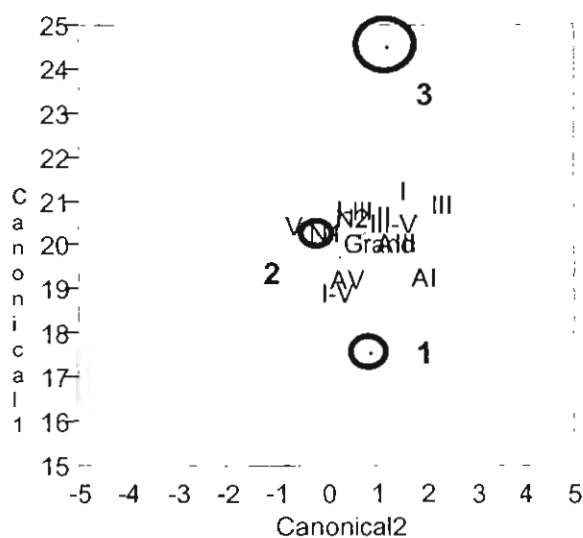
El comportamiento de los perfiles de las RPATC en los grupos de EP y control se observan en las gráficas de de correlación canónica. Gráfica 4 para el grupo de niños control y gráfica 5 para el grupo de niños con EP.



Gráfica 4. Comportamiento de los tres perfiles de RPATC en el grupo control.

En el grupo control el 45 % de los niños se ubicaron de respuestas rápidas, el 54% en respuestas intermedias y solo el 1% en respuestas lentas.

Perfiles de los niños con encefalopatía perinatal (EP)



Gráfica 5. Comportamiento de los tres perfiles de RPATC en el grupo con EP.

En el grupo con EP 35 % de los niños (45) presentaron respuesta rápida, grupo en que predominando las niñas, entre nueve y 12 meses de edad. En respuesta intermedia se agruparon 52% (68 niños), predominando los hombres, distribuyéndose uniformemente por edad. En respuesta lenta el 13% (17 niños) fueron ubicados, predominando los niños entre uno y cuatro meses de edad.

SEGUNDA FASE.

Evaluación de los perfiles funcionales de RPATC en el seguimiento de los niños en el primer año de la vida.

El objetivo planteado en esta fase fue la evaluación y caracterización de los perfiles funcionales de RPATC en el primer año de vida.

Se incluyeron a 31 niños con encefalopatía perinatal (EP), de acorde a los criterios de inclusión, cuyas características de género, condición y trofismo al nacimiento, tipo y severidad de la encefalopatía se muestra en la tabla 7.

Niños con EP	
No.	31
Género	
Femenino	16 (0.51)
Masculino	15 (0.48)
Condición al nacimiento	
Pretérmino	9 (0.35)
Término	21 (0.65)
Postérmino	1 (0.03)
Trofismo al nacimiento	
Hipotrófico	5 (0.16)
Eutrófico	24 (0.77)
Hipertrófico	2 (0.06)
Tipo de EP	
Hipóxico-isquémico	16 (.52)
Hiperbilirrubinemia	8 (.25)
Mixto	7 (.21)
Severidad de EP	
Leve	22 (0.70)
Moderada	7 (0.22)
Severa	2 (0.06)

Tabla 7. Características generales de 31 niños con encefalopatía perinatal.

Predominaron en este grupo las niñas, con edad gestacional de término, eutróficas en su condición al nacimiento y con tipo de EP hipóxico-isquémica (16 casos). Ocho casos presentaron hiperbilirrubinemia y siete casos daño mixto. Dos terceras partes de los niños presentaron EP leve y solos dos casos, daño severo.

Evaluación las RPATC a los 6 y 12 meses de vida

Los registros se realizaron durante el sueño fisiológico en dos ocasiones, a los seis meses y 12 meses de edad. Del registro de RPATC se identificaron en los primeros 10 milisegundos la latencia de las ondas I, II, N1, III, V, N2 y los intervalos I-III, III-V, I-V, medidos en milisegundos (ms), y la amplitud de las ondas I, III y V, en microvolts (μV), de acuerdo a lo antes descrito en procedimientos.

Los valores promedio y desviación estándar de latencias las ondas I, III y V, intervalos I-III, III-V, I-V, y amplitud de ondas en los 31 sujetos de estudio en la primera y segunda evaluación se observan en la tabla 8.

Evaluación en meses	Latencia (ms)									Amplitud (μV)		
	I	II	N1	III	V	N2	I-III	III-V	I-V	I	III	V
6	*1.85	2.74	3.53	4.42	6.60	7.37	2.57	2.18	4.75	.228	.325	.321
	**0.23	0.22	0.33	0.30	0.39	0.42	0.25	0.20	0.36	.122	.132	.120
12	*1.70	2.63	3.22	4.04	6.11	6.90	2.31	2.05	4.37	.272	.324	.362
	**0.17	0.23	0.25	0.31	0.33	0.38	0.21	0.19	0.32	.121	.101	.130
Valor de p	.0001	.01	.0001	.001	.0001	.0001	.001	.008	.0001	.014	.99	.06

* media

n=31

**desviación estándar

Valor de p obtenido con prueba de "t"

Tabla 8. Valores de la media y desviación estándar de latencias, intervalos y amplitudes de las ondas I, III y V e intervalos I-III, III-V, I-V, en los 31 sujetos de estudio a los 6 y 12 meses de vida.

Las latencias de las ondas cambiaron al variar la edad, se observa la tendencia a disminuir los valores de la media en la latencia de todas las ondas y los intervalos interonda. La amplitud de las ondas I y V aumenta al aumentar la edad, mientras que la amplitud de la onda III prácticamente no varío; esto se puede observar en la tabla 8.

Asociación de las variables independientes con los valores de las RPATC a los 6 y 12 meses de edad.

Condición al nacimiento. A los 6 meses los nueve niños pretérmino presentaron valores promedio más cortos de la latencia de la onda I y la onda II y valores más largos en los valores de la onda V intervalo I-V y amplitud de la onda I que los niños de término. Estos datos no fueron estadísticamente significativos.

A los 12 meses los niños pretérmino presentaron valores promedio mayores en la onda IV ($p < 0.05$), los niños de término mostraron valores mayores en la onda V que los niños pretérmino menores ($p = 0.06$). La onda N2 tuvo valores más cortos en los niños de término (media = 7.02), que los niños pretérmino (media = 7.02), presentando diferencia estadística significativa ($p < 0.05$). En el intervalo III-V, los valores más cortos se observaron en los niños de pretérmino (media = 1.99), comparado con los niños de término (media 2.11), diferencia estadística significativa ($p < 0.03$). El intervalo I-V fue más corto en los niños pretérmino (media = 4.26), que en los niños de término (media = 4.49), la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.01$).

Trofismo al nacimiento. A los 6 meses los dos niños hipertróficos presentaron los valores promedio menores para la onda I, mientras que los niños hipotróficos

presentaron valores promedio menores en la onda II. Este comportamiento no fue estadísticamente significativo.

A los 12 meses no se observó asociación estadística significativa del trefismo al nacimiento (pretérmino, término y posttérmino), con la latencia de las ondas, intervalos o amplitudes de los RPATC.

Tipo de encefalopatía perinatal. A los 6 meses se observaron diferencias estadísticas significativas entre los grupos para las ondas II, N1, III, IV, V, N2, e intervalos I-III y I-V. Estas diferencias se muestran en la tabla 6.

Los niños con hipoxia-isquemia (HI), presentaron los valores más largos en el intervalo III-V y mayor amplitud promedio de la onda I. Los niños con hiperbilirrubinemia, presentaron valores más largos en la onda I, II, N1, III, IV, V, N2 y en el intervalo I-III y amplitud menor para la onda III. Los niños con daño mixto, presentaron valores menores para la onda I y onda II, N1, III, IV, V, N2, intervalo I-III, III-V y I-V, y menor amplitud en la onda I. Estas características se muestran en la tabla 9.

Tipo de EP	Latencia (ms)										Amplitud (μ V)		
	I	II	N1	III	IV	V	N2	I-III	III-V	I-V	I	III	V
HI	1.86*	2.77	3.55	4.44	5.81	6.66	7.47	2.57	2.24	4.81	.266	.144	.333
	0.25	0.24	0.30	0.24	0.38	0.31	0.38	0.23	0.16	0.29	.140	.036	.132
Hb	1.89*	2.83	3.70	4.61	6.05	6.76	7.56	2.75	2.15	4.90	.217	.136	.275
	0.21	0.11	0.26	0.21	0.37	0.26	0.20	0.19	0.27	0.36	.102	.048	.083
M	1.76*	2.52	3.25	4.14	5.13	6.22	6.90	2.37	2.07	4.44	.151	.113	.344
	0.22	0.15	0.37	0.37	0.56	0.37	0.48	0.28	0.21	0.40	.062	.046	.142
Valor de p	0.55	0.02	0.04	0.01	0.007	0.007	0.005	0.02	0.22	0.04	0.15	0.78	0.49

* media

**desviación estándar

n=31

Tabla 9. Valores de media y desviación estándar de latencias, intervalos y amplitudes de acuerdo al tipo de EP: Hipoxia- isquemia (HI), hiperbilirrubinemia (HB) y mixta (M). de 31 niños a los 6 meses de edad. Los valores de ***p*** con diferencia estadística significativa se presentan en negritas.

A los 12 meses el tipo de EP no presentó asociación estadística significativa con las latencias de las ondas, intervalos o amplitudes de las RPATC.

Severidad de la encefalopatía perinatal. A los 6 meses predominaron los niños con daño leve, estos presentaron menor amplitud de la onda III. Mientras que los dos niños con daño severo presentaron valores promedio menores para la latencias de las ondas I, II, N1, V, N2, intervalos I-III y I-V. Así como, menor amplitud de las ondas I y mayor amplitud de la onda V. Sin asociación estadística significativa.

A los 12 meses Se observaron diferencias estadísticas significativas entre la severidad de la EP para N2, intervalos I-III, I-V y amplitud de la onda I.

Los niños con EP leves presentaron las latencias más largas en las ondas I, N1, III, IV, V, N2, intervalos I-III, y I-V. Los niños con EP moderada presentaron latencias cortas en la onda II. Los casos con mayor severidad en la EP mostraron latencias más largas en la onda II; la amplitud de la onda I fue mayor en los niños con EP moderada, la amplitud de las ondas III y V no presentaron diferencias estadísticas significativas con relación a la severidad de la EP. Los valores de la media y desviación estándar de las RPATC a los 12 meses de edad de acuerdo a la severidad de la EP se pueden observar en la tabla 10.

Severidad de la EP	Latencia (ms)										Amplitud (μ V)		
	I	II	N1	III	IV	V	N2	I-III	III-V	I-V	I	III	V
Leve	*1.70	2.63	3.29	4.12	5.38	6.21	7.02	2.37	2.08	4.49	.244	.331	.362
	**0.12	0.21	0.25	0.28	0.37	0.35	0.32	0.20	0.18	0.33	.093	.096	.145
Moderada	*1.65	2.57	3.11	3.87	5.01	5.91	6.65	2.22	2.03	4.25	.371	.310	.335
	**0.16	0.19	0.23	0.26	0.42	0.33	0.44	0.16	0.13	0.22	.161	.096	.084
Severa	*1.62	2.79	3.00	3.82	4.78	5.79	6.50	2.03	1.95	3.89	.247	.354	.391
	**0.13	0.39	0.01	0.15	0.65	0.08	0.20	0.07	0.28	0.32	.040	.059	.151
Valor de <i>p</i>	0.52	0.45	0.11	0.07	0.07	0.06	0.02	0.03	0.44	0.02	0.04	0.81	0.84

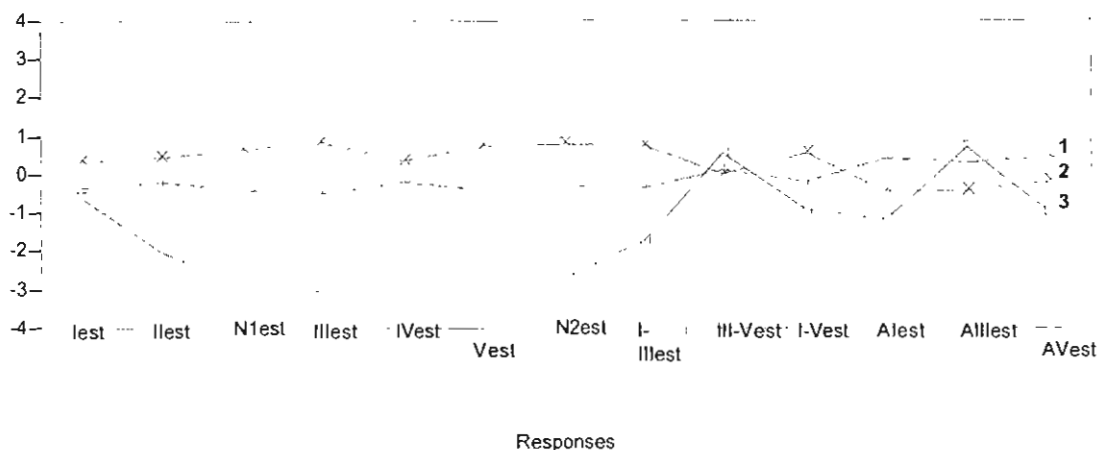
* *media* n=31
 ***desviación estándar*

Tabla 10. Valores de la media de latencias, intervalos y amplitudes de las RPATC a los 12 meses, de acuerdo a la severidad de la EP.

Perfiles funcionales a los 6 meses de edad

De acuerdo a lo establecido en materiales y métodos, utilizando los valores estandarizados de las RPATC (latencia de ondas, intervalos y amplitudes), y a través de conglomerados método jerárquico de Ward, se formaron los tres grupos que se tipificaron como perfiles funcionales (comportamiento neurofisiológico), en los 31 niños se presentan en la gráfica 6. Trece niños quedaron incluidos en el perfil intermedio, trece en el perfil lento y cuatro en el perfil rápido.

Perfiles funcionales a los 6 meses



Gráfica 6. Tres perfiles funcionales de las RPATC a los seis meses de vida.

Perfil	n	Latencia (ms)						Amplitud (µV)					
		I	II	N1	III	V	N2	I-III	III-V	I-V	A1	AIII	AV
1-Intermedio	13	1.78	2.70	3.41	4.28	6.46	7.26	2.49	2.20	4.69	.283	.365	.380
2- Lento	13	1.94	2.84	3.76	4.68	6.87	7.73	2.77	2.18	4.95	.176	.272	.300
3- Rápido	4	1.71	2.3	2.61	3.5	5.80	6.21	2.13	2.3	4.43	.086	.422	.206

p<0.0002

Tabla 11. Valores de la media de latencias, intervalos, amplitudes de las RPATC en los tres perfiles neurofisiológicos en niños con EP.

El perfil de respuesta intermedia (1 en la gráfica No.6), presentó valores intermedios en las latencias e intervalos con respecto a los otros grupos y mayor amplitud en las ondas I y V. Este grupo se constituyó con nueve niñas y cuatro

niños, predominaron los niños de término, nueve de ellos con HI; la severidad del daño neurológico de este grupo fue leve en 10 niños.

El perfil de respuesta lenta (2 en la gráfica No.6), mostró valores mayores para las latencias de todas las ondas, intervalos I-III y I-V, y amplitudes intermedias de las ondas I y V. En este grupo predominaron los niños de término eutróficos, la mayor parte con hiperbilirrubinemia; nueve con severidad leve y cuatro moderada.

El perfil de respuesta rápida (3 en la gráfica No.6), presentó los valores más cortos en las latencias de todas las ondas, e intervalos I-III y I-V; el intervalo III-V fue mayor que en los otros grupos. La amplitud fue menor en las onda I y V, mientras que para la onda III es mayor. Aquí se agruparon los niños de término, eutróficos, tres de ellos con encefalopatía mixta y uno con HI. Con relación a la severidad de la EP dos casos fueron leves, uno moderado y uno severo.

Los valores de la media de latencias, intervalos, amplitudes de las RPATC en los tres perfiles neurofisiológicos en niños con EP se observan en la tabla 11.

Los 3 perfiles funcionales neurofisiológicos (6 meses) y su asociación con las variables independientes.

Los perfiles funcionales no presentaron diferencias estadísticas significativas en su asociación con género, edad, condición al nacimiento, trofismo al nacimiento y la severidad del daño. En relación al tipo de daño se observaron diferencias estadísticas significativas ($p < 0.005$). Tabla 12

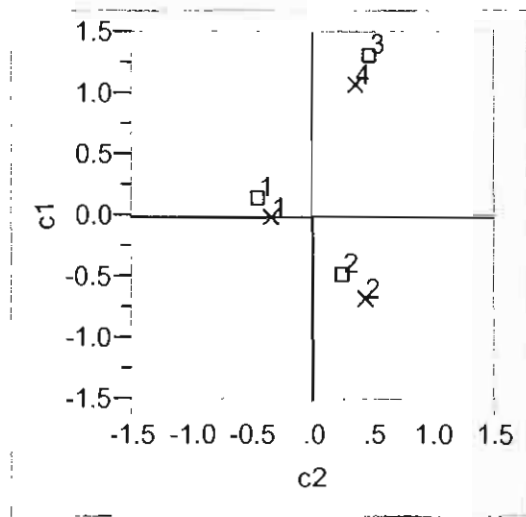
Los niños con HI como los niños con hiperbilirrubinemia se distribuyeron tanto en el perfil intermedio como en el lento, mientras que todos los niños con encefalopatía mixta estuvieron en el perfil rápido.

	Perfil funcional de los 6 meses			<i>p</i> *
	Respuesta intermedia	Respuesta lenta	Respuesta rápida	
Género				0.28
Femenino	9	5	2	
Masculino	4	8	2	
Condición al Nacimiento				0.34
Pretérmino	4	3	1	
Termino	9	10	2	
Postérmino			1	
Trofismo al Nacimiento				0.27
Hipotrófico	3	1	0	
Eutrófico	9	12	3	
Hipertrófico	1	0	1	
Tipo de EP				0.005
Hipóxica-isquémica	9	6	1	
Hiperbilirrubinemia	1	6	0	
Mixta	2	1	3	
Severidad de la EP				0.42
Leve	10	9	2	
Moderado	2	4	1	
Severo	1	0	1	

*Valor de *p* obtenidos con análisis de varianza o J_i^2 , según el caso.
 En negritas los valores de *p* significativos.

Tabla 12. Tres perfiles funcionales y valore de *p* en su asociación con las variables independientes.

En la gráfica 7 se presenta el análisis de correspondencia entre los perfiles funcionales de los 6 meses y el tipo de encefalopatía perinatal. El perfil 1 se asocio a la EP hipóxico isquémica, el perfil 2 a la EP por hiperbilirrubinemia y el perfil 3 a la EP mixta.



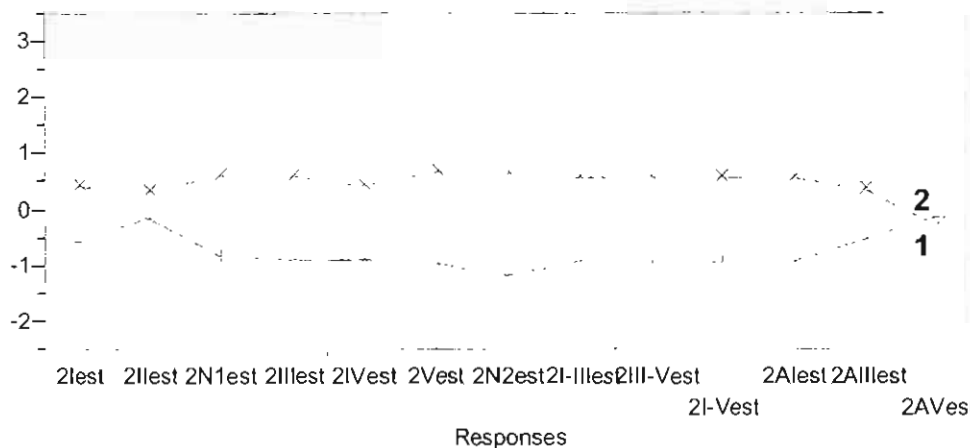
- Perfiles funcionales (6m)
- X Encefalopatía Perinatal 1- Hioxia-isquemial, 2-Hiperbilirubinemia, 4: Mixta.

Gráfica 7. Análisis de correspondencia de los perfiles funcionales a los 6 meses y el tipo de encefalopatía perinatal

Perfiles funcionales a los 12 meses de edad

De acuerdo a lo establecido se formaron tres perfiles funcionales neurofisiológicos, uno de los conglomerado estuvo formado por un solo niño con un comportamiento diferente, por lo que se decidió mantenerlo al margen del análisis (de acuerdo a lo establecido en material y métodos), formando dos grupos que se observan en la gráfica 8.

Perfiles funcionales a los 12 meses



Gráfica 8. Tres perfiles funcionales a los 12 meses de vida, (1) perfil rápido, (2) perfil lento.

En perfil rápido (1 en la gráfica 8), quedaron incluidos los niños que presentaron valores medios de las latencias de las ondas, con intervalos cortos y amplitudes grandes.

El perfil lento (2 en la gráfica 8), se constituyó con 19 niños con valores de latencias e intervalos más largos y amplitudes cortas.

Los valores de la media en los dos perfiles funcionales rápido y lento se muestran en la tabla 13.

En el perfil rápido se observan ondas e intervalos con latencias menores y amplitudes mayores que las observadas en el perfil lento.

Perfil funcional 12 meses	n	Latencias (ms)										Amplitudes (µV)		
		I	II	N1	III	IV	V	N2	I-III	III-V	I-V	AI	AIII	AV
1- Rápido	11	1.61	2.59	3.02	3.77	4.87	5.76	6.45	2.12	1.97	4.08	350	347	343
2- Lento	19	1.74	2.69	3.37	4.21	5.44	6.35	7.15	2.43	2.13	4.59	253	318	326

Tabla 13. Valores de la media de latencias, intervalos y amplitudes de las RPATC, en el perfil funcional rápido y lento.

Perfiles funcionales neurofisiológicos y su asociación con las variables básicas.

Los dos perfiles no presentaron diferencias estadísticas significativas en su asociación con género, edad, trefismo al nacimiento y tipo de EP.

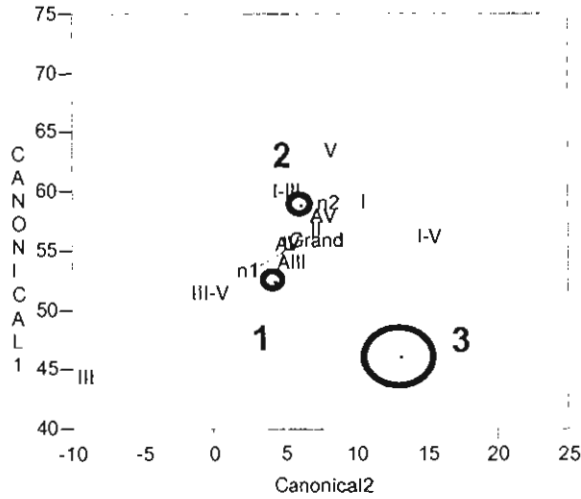
La mayor parte de los niños con encefalopatía mixta presentaron un perfil rápido. En relación a la condición al nacimiento ($p < 0.02$) y la severidad de la EP ($p < 0.04$), se observaron diferencias estadísticas significativas.

Los seis niños (0.20), clasificados como daño moderado y severo presentaron un perfil rápido, mientras que la mayor parte de los niños con severidad leve (0.53), presentaron un perfil lento.

Perfiles funcionales de 6 meses vs perfiles funcionales a los 12 meses.

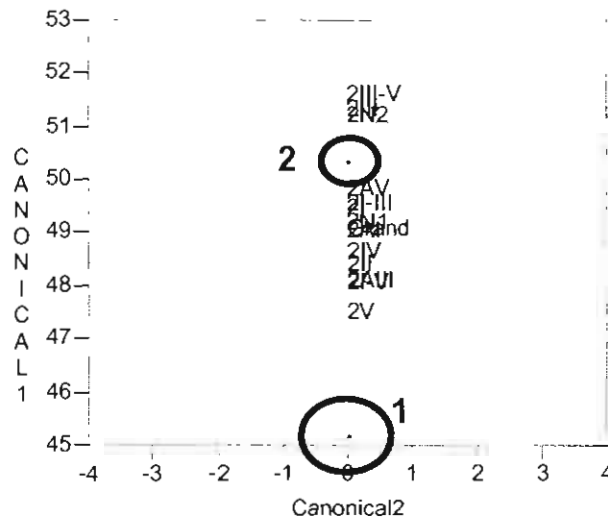
Se comparo el comportamiento de las RPATC agrupado en los perfiles a los 6 meses y a los 12 meses. El comportamiento de los perfiles de las RPATC se observan en las gráficas de correlación canónica no. 9 y 10.

Perfiles funcionales 6 meses



Gráfica 9 Gráfica de correlación canónica, se observan los tres perfiles funcionales de los 6 meses de vida.

Perfiles funcionales 12 meses



Gráfica 10. Gráfica de correlación canónica, se observan los dos perfiles funcionales de los 12 meses de vida.

En el perfil funcional de los 6 meses, 12 niños (0.40) presentaron un perfil Intermedio,

14 niños (0.46) presentaron perfil lento y 4 (0.13) presentaron un perfil rápido.

Se analizó la asociación estadística entre las variables independientes: género, condición al nacimiento, trofismo al nacimiento, tipo y severidad de la encefalopatía perinatal con los perfiles de los 6 meses. Obteniendo asociación estadística significativa con el tipo encefalopatía perinatal ($p < 0.01$). Tabla 14

Variable	Perfil funcional	Perfil funcional
	6 meses	12 meses
Género	0.28	0.80
Condición al nacimiento	0.13	0.02
Trofismo al nacimiento	0.27	0.87
Tipo de EP	0.005	0.30
Severidad de EP	0.42	0.04

En negritas valores de p significativos

Tabla 14. Valores de P para la asociación de las variables independientes con los perfiles funcionales a los 6 y 12 meses de vida.

En el perfil funcional de los 12 meses, 19 niños (0.63) presentaron perfil lento y 11 (0.36) perfil rápido. Con relación a la severidad de la encefalopatía perinatal y los perfiles funcionales a los 12 meses de vida, se observó que los niños clasificados como severos presentaron un perfil rápido, así mismo, poco más de la mitad de los niños leves presentaron un perfil rápido ($p < 0.04$)

En la condición al nacimiento, los niños de término presentaron un perfil funcional lento a los 12 meses de vida ($p < 0.02$). Tabla 14

El perfil funcional y el cambio de perfil que los niños presentaron a los 6 y 12 meses de edad se muestran en la tabla 15.

15 niños conservaron el perfil inicial y 17 niños cambiaron de perfil, 7 niños pasaron de perfil intermedio en la primera evaluación a perfil rápido en la segunda, 6 niños cambiaron de perfil intermedio a perfil lento, dos cambiaron de perfil lento a rápido y dos de rápido a lento.

		Perfil 12 m	
Perfil 6m		Rápido	Lento
Intermedio	12	7	5
Lento	14*	1	12**
Rápido	4	3**	1

χ^2 Pearson 10.212, $p < 0.0061$

*Un niño fue eliminado en el segundo perfil funcional

** Niños que no cambiaron de perfil

Tabla 15. Cambio o permanencia en el perfil funcional entre los 6 y los 12 meses de edad.

Evaluación de las RPATC a los 6 y 24 meses de vida.

El Objetivo. Caracterizar en el seguimiento de 21 niños los perfiles funcionales de RPATC a los 6 y 24 meses.

Se analizaron las RPATC en 21 niños con antecedente de encefalopatía perinatal las características de género, condición al nacimiento, trofismo al nacimiento, tipo y severidad de la encefalopatía de los 21 niños en seguimiento se presentan en la tabla 16.

	Niños con EP
No. (proporción)	21
Género	
Femenino	10 (0.47)
Masculino	11 (0.52)
Condición al nacimiento	
Pretérmino	7 (0.19)
Término	14 (0.66)
Trófismo al nacimiento	
Hipotrófico	4 (0.14)
Normotrófico	13 (0.61)
Hipertrófico	4 (0.19)
Tipo de EP	
Hipóxico-isquémico	13 (0.61)
Hiperbilirrubinemia	1 (0.04)
Mixto	7 (0.33)
Severidad de EP	
Leve	14 (0.66)
Moderado	5 (0.23)
Severo	2 (0.09)
	n=21

Tabla 16. Características generales de los 21 niños con encefalopatía perinatal (EP) en seguimiento.

De acorde a los establecido en material y métodos se identificaron en los primeros 10 milisegundos la latencia de las ondas I, II, N1, III, V, N2 y los intervalos I-III, III-V, I-V, medidos en milisegundos (ms), y la amplitud de las ondas I, III y V, en microvolts (μV), Valores de la media y desviación estándar de las RPATC de los 21 sujetos de estudio obtenidos a los 6 y 24 meses se presentan en la tabla 17.

Evaluación Meses	Latencia (ms)									Amplitud (μV)		
	I	II	N1	III	V	N2	I-III	III-V	I-V	I	III	V
6	*1.76	2.65	3.41	4.21	6.38	7.20	2.48	2.16	4.63	.260	.338	.329
	**0.22	0.27	0.33	0.33	0.37	0.41	0.24	0.2	0.25	.120	.127	.129
24	*1.63	2.54	3	3.86	5.76	6.62	2.18	1.97	4.15	.280	.317	.400
	**0.2	0.32	0.35	0.38	0.52	0.62	0.36	0.32	0.38	.138	.129	.172

* media

** desviación estándar

n=21

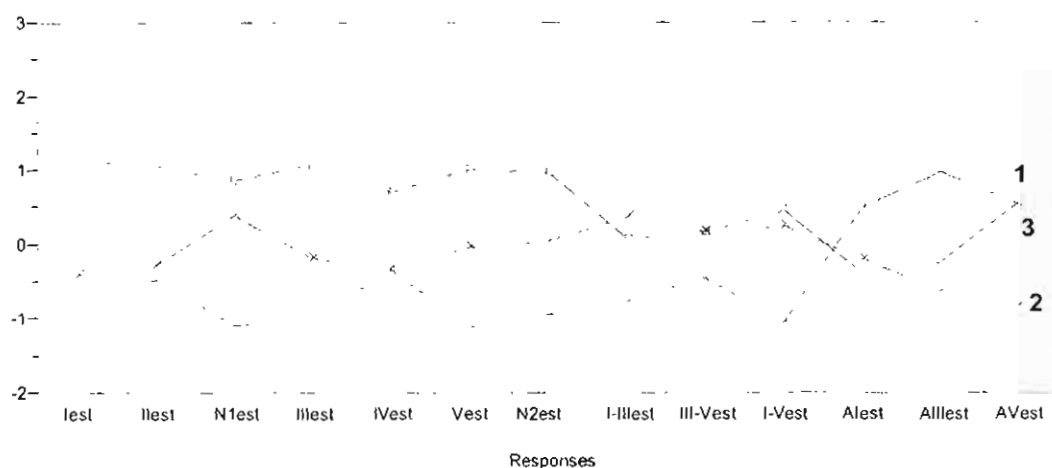
Tabla 17. Valores promedio y desviación estándar de latencias, intervalos y amplitud de las ondas I, III y V e intervalos I-III, III-V, I-V, en los 21 sujetos con EP a los 6 y 24 meses de vida.

Posteriormente y mediante el análisis de conglomerados (Método de Ward), se tipificaron los perfiles funcionales neurofisiológicos a los 6 y 24 meses.

Los tres perfiles funcionales a los 6 meses de edad se muestran en la gráfica 11.

Los valores medios de latencias de ondas, intervalos y amplitudes en los tres perfiles neurofisiológicos rápido, intermedio y lento, de los 21 casos en seguimiento a los 6 meses de edad se presentan en la tabla 18.

Perfiles funcionales a los 6 meses



Gráfica 11. Tres perfiles funcionales a los 6 meses de vida. 1 corresponde al perfil rápido, 2 corresponde al intermedio y 3 al lento.

Perfil	n	Latencia (ms)									Amplitud (µV)		
		I	II	N1	III	V	N2	I-III	III-V	I-V	AI	AIII	AV
1- Rápido	7	1.64	2.52	3.02	3.89	5.97	6.81	2.30	2.07	4.38	321.3	463.7	401
2-Intermedio	7	1.67	2.57	3.54	4.15	6.36	7.22	2.57	2.19	4.69	236.1	258.2	224.3
3-Lento	6	2.01	2.92	3.69	4.56	6.76	7.60	2.49	2.19	4.74	214.5	307.4	403.7

p<0.023

Tabla 18. Valores medios de latencias, intervalos y amplitudes de las RPATC, en los tres perfiles funcionales obtenidos a los 6 meses de vida.

En el perfil rápido predominaron las niñas (0.40), de término (0.35), con encefalopatía HI (0.38), y con severidad leve (0.35).

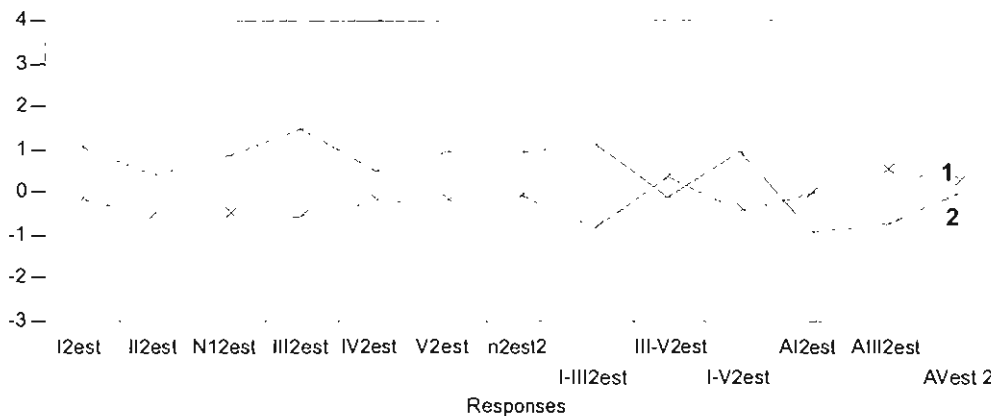
En el perfil intermedio predominaron los niños (0.45), normotróficos (0.30), con HI (0.30) y con daño mixto (0.30); cuatro casos con severidad moderada (0.80).

En el perfil lento predominaron los sujetos de término (0.35), normotróficos (0.30), niños con HI (0.30), un niño con hiperbilirrubinemia y uno con daño mixto (0.14); en este perfil todos los niños fueron leves.

Ocho niños (0.38) se ubicaron en el perfil intermedio, seis niños (0.28) en el perfil lento y siete (0.33) en el perfil rápido.

Los tres perfiles funcionales a los 24 meses de edad se muestran en la gráfica 12.

Perfil funcional a los 24 meses



Gráfica 12. Dos perfiles funcionales a los 24 meses de vida. 1 corresponde al perfil lento y 2 al perfil rápido.

Los valores medios de latencias de ondas, intervalos y amplitudes en dos perfiles neurofisiológicos rápido y lento, de los 21 casos en seguimiento, obtenidos a los 24 meses de edad se presentan en la tabla 19.

Perfil	n	Latencia (ms)									Amplitud (μ V)		
		I	II	N1	III	V	N2	I-III	III-V	I-V	AI	AII	AV
1. Lento	6	1.84	2.68	3.30	4.42	6.27	7.20	2.58	1.93	4.51	158.1	223.1	400
2. Rápido	14	1.59	2.38	2.82	3.65	5.66	6.59	1.89	2.09	3.99	277.5	383.1	442.2

Tabla 19. Valores de la media de las latencias, intervalos y amplitudes de las RPATC, en los dos perfiles funcionales obtenidos a los 24 meses de vida.

Seis niños (0.30) se ubicaron en el perfil lento, y 14 (0.70) en el perfil rápido.

En el perfil lento predominaron los niños de término (0.61), normotróficos (0.66), con encefalopatía perinatal HI (0.58), en la mayor proporción de estos niños la severidad de la EP fue leve.

En el perfil rápido predominaron los niños de término (0.38), normotróficos (0.33), niños con encefalopatía HI y mixta, en este perfil se circunscribieron todos los niños clasificados como moderados y severos.

Se analizó la asociación entre las variables independientes género, condición al nacimiento, trofismo al nacimiento, tipo y severidad de la encefalopatía perinatal con los perfiles obtenidos a los 24 meses de edad. No se observó asociación estadística significativa, los valores de *p* obtenidos se muestran en la tabla 20.

Variable	Perfil funcional 24 meses
Género	0.76
Condición al nacimiento	0.26
Trofismo al nacimiento	0.92
Tipo de EP	0.36
Severidad de EP	0.09

En negritas valores de *p* significativos

Tabla 20. Asociación de los perfiles funcionales a los 24 meses y las variables independientes.

En relación a la severidad de la encefalopatía, los niños que presentaron EP moderada y severa presentaron un comportamiento funcional rápido, mientras que el la mitad de de los niños con severidad leve presentaron un perfil “lento”, observándose significancia estadística marginal ($p < 0.09$).

El perfil funcional que los niños presentaron a los 6 y 24 meses de edad se muestra en la tabla 21.

10 niños conservaron el perfil inicial y 10 niños cambiaron de perfil, 7 niños pasaron de perfil intermedio en la primera evaluación a perfil rápido en la segunda, 1 niño cambió de perfil intermedio a perfil lento, 1 niño de perfil lento a rápido y 1 niño de rápido a lento.

Perfil 24 m		
Perfil 6m	Lento	Rápido
Rápido 7	1	6**
Intermedio 8	1	7
Lento 5	4**	1

J²Pearson 7.94, p<0.018

** Niños que no cambiaron de perfil

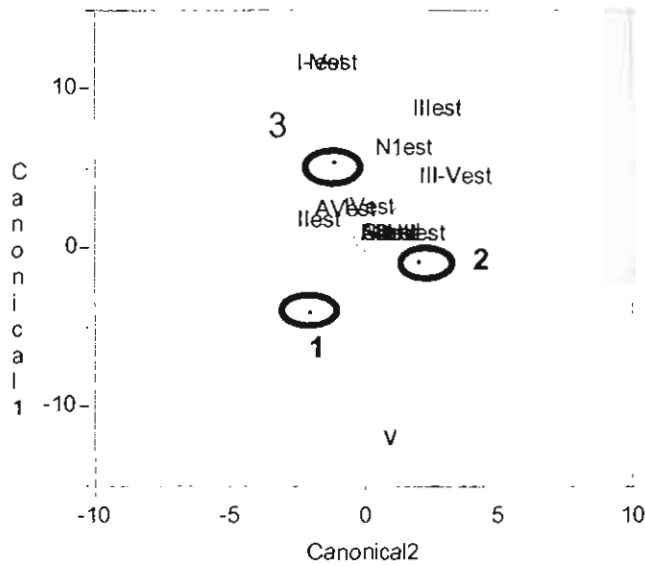
Tabla 21. Cambio o permanencia en el perfil funcional del los 6 a los 24 meses de edad.

Perfiles funcionales de los 6 meses vs perfiles funcionales a los 24 meses.

Se comparó el comportamiento de las RPATC agrupado en los perfiles entre los 6 meses y los perfiles funcionales de los 24, ambos se observan en las gráficas de correlación canónica 13 y 14.

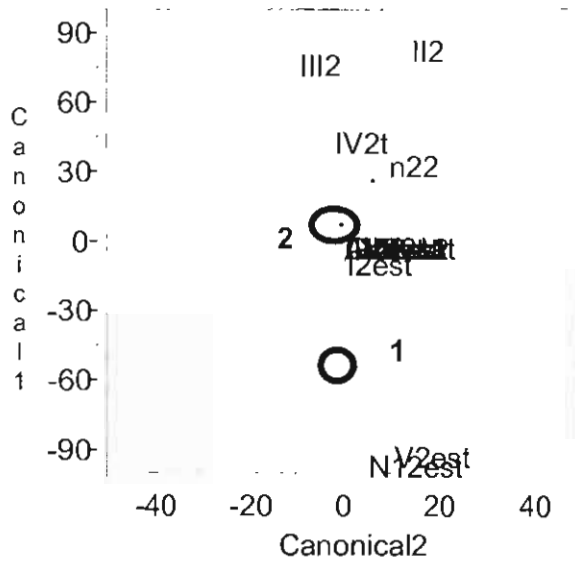
Se observa que las variables que intervienen en la formación de los conglomerados a los 6 meses son diferentes a las que toman importancia a los 24 meses.

Perfil funcional 6 meses



Gráfica 13. Gráfica de Correlación canónica, se presenta la distribución de los perfiles funcionales a los 6 meses de edad.

Perfil funcional 24 meses



Gráfica 14. Gráfica de Correlación canónica, se presenta la distribución de los perfiles funcionales a los 24 meses de edad.

Perfiles funcionales neurofisiológicos y el desarrollo de los niños a los 12 y 24 meses de vida.

Se analizó la asociación de los perfiles funcionales de los 6 y 12 meses de edad y el desarrollo obtenido por los niños a los 12 y 24 meses de edad a través de la prueba de Gesell y Amatruda (1971).

Se observó asociación estadística significativa de los perfiles funcionales a los 6 meses de edad con el desarrollo obtenido por los niños a los 12 meses de vida ($p < 0.016$), y a los 24 meses de vida ($p < 0.006$), los valores de la media y la desviación estándar de desarrollo alcanzado por los niños se muestran en la tabla 22.

Perfil funcional 6 meses	n	Desarrollo 12 meses	Desarrollo 24 meses
1- Intermedio	13	*74.53 (a)	*80.15 (a)
		**18.44	**16.05
2 - Lento	14	84.92 (ab)	83.53 (a)
		16.17	13.66
3- Rápido	4	46.75 (b)	43.75 (b)
		42.35	42.48
Valor de p		0.01	0.006

n=31

*media

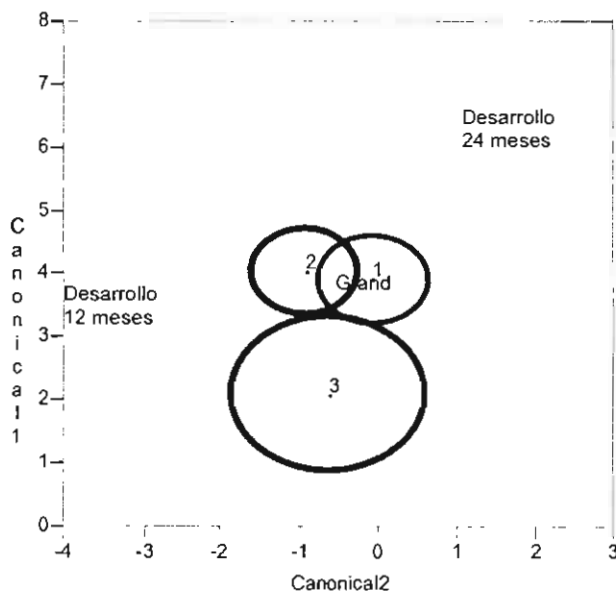
**desviación estándar

(-) Prueba de Tukey-Kramer=los niveles no conectados con alguna letra son significativamente diferentes

Tabla 22. Perfiles funcionales a los 6 meses de vida y el porcentaje de desarrollo global alcanzado a los 12 y 24 meses de vida de los niños en seguimiento.

Los niños que neurofisiológicamente se comportaron como lentos presentaron los valores promedio de desarrollo más altos, presentando en promedio 15 % de retraso en el desarrollo a los 12 meses y 16 % a los 24 meses. Mientras que los niños de respuesta neurofisiológica más rápida presentaron los valores de desarrollo mas bajos, observándose retrasos del desarrollo promedio entre 53 y 56.2 % a los 12 y 24 meses, es decir, retraso severo del desarrollo.

La correlación canónica para observar el comportamiento de los perfiles funcionales neurofisiológicos a los 6 meses de la vida con relación al desarrollo obtenido por los niños a los 12 y 24 meses a se presenta en la gráfica 15. Advirtiéndose que el perfil tres es diferente a los otros dos perfiles.



Gráfica 15. Gráfica de correlación canónica del comportamiento de los perfiles funcionales neurofisiológicos a los seis meses de la vida y el desarrollo alcanzado a los 12 y 24 meses.

Los tres perfiles funcionales de los 6 meses mostraron diferencias estadísticas significativas con el desarrollo obtenido por los niños a los 12 meses en las áreas motora ($p < 0.01$), adaptativa ($p < 0.008$) y personal social ($p < 0.002$). Tabla 23

Los niños con perfil lento alcanzaron porcentajes mayores de desarrollo en las áreas motora, desarrollo adaptativo, lenguaje y personal social a los 12 meses de vida. Mientras que los niños con perfil rápido presentaron los porcentajes más bajos en las cuatro áreas de desarrollo.

Perfil funcional 6 meses	Desarrollo motor 12m		Desarrollo adaptativo 12m		Lenguaje 12m		Personal Social 12m	
1- Intermedio	*75.66	(a)	70.50	(a)	67.16	(a)	75.83	(a)
	**20.56		23.32		16.02		19.16	
2- Lento	82.66	(a)	88.91	(ab)	76.75	(a)	86.75	(a)
	14.57		11.34		16.92		11.30	
3- Rápido	41.25	(b)	45.50	(b)	48.25	(a)	43.75	(b)
	43.30		43.69		40.16		34.36	
Valor de p	0.01		0.008		0.07		0.002	

*media

**desviación estándar

(-) Prueba de Tukey-Kramer=los niveles no conectados con alguna letra son significativamente diferentes

Tabla 23. Perfiles funcionales a los 6 meses de vida y el porcentaje de desarrollo alcanzado por áreas: motora, adaptativa, lenguaje y personal social a los 12 meses de vida de los niños en seguimiento.

De igual forma los 3 perfiles funcionales de los 6 meses presentaron diferencias estadísticas significativas con el desarrollo obtenido por los niños a los 24 meses en las áreas motora ($p < 0.005$), adaptativa ($p < 0.005$) y personal social ($p < 0.010$).

Los niños con perfil lento e intermedio alcanzaron porcentajes parecidos de desarrollo en las áreas motora, desarrollo adaptativo, lenguaje y personal social a los 24 meses de vida. Mientras que los niños con perfil rápido presentaron los porcentajes más bajos en las cuatro áreas de desarrollo. Tabla 24

Perfil funcional 6 meses	Desarrollo motor 24m		Desarrollo adaptativo 24m		Lenguaje 24m		Personal Social 24m	
1- intermedio	*85.75	(a)	84.83	(a)	66.08	(a)	74.66	(a)
	**14.84		17.17		19.63		15.48	
2- Lento	85.91	(a)	84.83	(a)	71.58	(a)	77.5	(a)
	14.11		14.46		17.83		12.95	
3- rápido	45.25	(b)	43.75	(b)	42.5	(a)	41.25	(b)
	46.39		43.31		39.41		40.87	
Valor de p	0.005		0.005		0.09		0.01	

*media

**desviación estándar

(-) Prueba de Tukey-Kramer=los niveles no conectados con alguna letra son significativamente diferentes

Tabla 24. Perfiles funcionales a los 6 meses de vida y el porcentaje de desarrollo alcanzado por áreas: motora, adaptativa, lenguaje y personal social a los 24 meses de vida de los niños en seguimiento.

Los perfiles funcionales neurofisiológicos a los 12 meses no se asociaron a los porcentajes obtenidos por los niños en desarrollo global y por áreas de desarrollo a la misma edad. Tampoco fueron capaces de predecir el desarrollo a los 24 meses de edad, ya que el valor de las medias del coeficiente de desarrollo global

fue muy parecido (entre 71 y 81%) para los tres perfiles, esto se observa en la tabla 25.

Perfil funcional 12 meses	n	Desarrollo 12 meses		Desarrollo 24 meses		
		Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
1- Intermedio	13	*69.28	(a)	*71.71	(a)	
		**29.60		**31.03		
2- Lento	14	80.43	(a)	81.40	(a)	
		18.16		13.76		
3- Rápido	4	88.00	(a)	78.00	(a)	
Valor de p		0.40		0.55		
*media						n=31
**desviación estándar						

(-) Prueba de Tukey-Kramer=los niveles no conectados con alguna letra son significativamente diferentes

Tabla 25. Tipo de perfil funcional a los 12 meses de edad y su asociación con la evaluación del desarrollo global a los 12 y 24 meses de vida.

Modelo multivariado de predicción del desarrollo a los 12 y 24 meses

Para la predicción del desarrollo a los 12 y 24 meses de edad, se utilizó el análisis de varianza multivariado (MANOVA), se probaron diferentes modelos que incluyeron las variables independientes y los perfiles funcionales obtenidos a los 6 meses. El primer modelo incluyó las variables condición al nacimiento, tipo y severidad de la encefalopatía perinatal y los perfiles funcionales de las RPATC a los 6 meses de edad, se muestra en la tabla 26.

Los valores medios de desarrollo a los 12 y 24 meses de edad, para cada categoría de las variables independientes y para los perfiles funcionales se

muestran ajustados en función de las otras variables. En el modelo se consideró las mediciones repetidas y fue estadísticamente significativo ($p < 0.017$).

	Desarrollo 12m	Desarrollo 24m	F	Valor de <i>p</i>	F *tiempo	Valor de <i>p</i> *tiempo
Media	75.79	76.41	1.334	0.013	1.257	0.017
Condición al nacimiento			0.250	0.106	0.161	0.223
Pretérmino	76.77	81.30				
Término	73.82	72.44				
Postérmino	18.31	5.43				
Encefalopatía perinatal			0.110	0.351	0.519	0.015
Hipóxico-isquémica	65.52	59.23				
Hiperbilirrubinémica	62.18	50.46				
Mixta	41.19	49.49				
Severidad de la encefalopatía			0.067	0.521	0.404	0.033
Leve	54.81	53.81				
Moderada	51.46	38.96				
Severa	62.63	66.40				
Perfiles funcionales 6m			0.137	0.274	0.270	0.091
1- intermedio	51.91	54.10				
2- lento	65.22	65.23				
3- rápido	51.76	39.85				

* Valor obtenido considerando mediciones repetidas

En negritas los valores de *p* significativos
El modelo consideró mediciones repetidas.

Tabla 26. Primer modelo multivariado utilizando MANOVA.

El segundo modelo de predicción multivariada incluyó únicamente el tipo y severidad de la encefalopatía y los perfiles funcionales de los 6 meses de edad, los valores obtenidos en este modelo se presentan en la tabla 27.

	Desarrollo 12m	Desarrollo 24m	F	Valor de <i>p</i>	F *tiempo	Valor de <i>p</i> *tiempo
Media	75.79	76.41	0.866	0.021	0.943	0.014
Encefalopatía perinatal			0.138	0.240	0.550	0.008
Hipóxico-isquémica	75.23	69.47				
Hiperbilirrubinémica	70.97	60.01				
Mixta	47.22	57.37				
Severidad de la encefalopatía			0.076	0.445	0.287	0.062
Leve	70.61	72.72				
Moderada	69.65	61.17				
Severa	53.16	52.96				
Perfiles funcionales 6m			0.142	0.231	0.389	0.026
1- intermedio	63.65	68.33				
2- lento	74.31	75.49				
3- rápido	55.46	43.02				

* Valor obtenido considerando mediciones repetidas
En negritas los valores de *p* significativos

Tabla 27. Segundo modelo multivariado utilizando MANOVA.

Este modelo fue estadísticamente significativo ($p < 0.014$), se observa que las variables encefalopatía, severidad de la encefalopatía y los perfiles funcionales presentan capacidad predictiva para el desarrollo a los 12 meses (R^2 de .29 y $p < 0.014$), y 24 meses de vida (R^2 de .54 y $p < 0.001$).

IX. DISCUSIÓN

El diseño metodológico del presente estudio de casos y controles fue seleccionado para demostrar las diferencias en las RPATC existentes entre los niños con encefalopatía perinatal y los niños control. El tamaño de muestra propuesto fue de 25 casos para cada grupo, sin embargo, se decidió incluir a todos los niños con EP que tuvieran registro de RPATC y los niños controles con los que se contaban aun antes de iniciar esta investigación, debido a la dificultad que representó conformar los grupos. Posteriormente se realizó el seguimiento del grupo de niños con encefalopatía perinatal a lo largo de 24 meses. Como es frecuente en este tipo de diseños la pérdida de los sujetos de estudio a lo largo de los 24 meses fue un factor importante, concluyendo con un menor número de niños al final del estudio.

La obtención de las RPATC fue realizada tomando en cuenta los parámetros establecidos en la "guidelines" de la Federación internacional de neurofisiología clínica (FINFC. Nuwer y col.1994, Pratt y col. 1999), con el fin de que los registros obtenidos pudieran ser comparados con los obtenidos en otros laboratorios de Neurofisiología Clínica.

Tal y como se ha podido constatar en las referencias bibliográficas el uso clínico de las RPATC es generalizado en diferentes enfermedades en los niños. En México esta herramienta es subutilizada ya que únicamente se emplea en algunos hospitales principalmente de tercer nivel, y no como un instrumento cotidiano, útil en el diagnóstico de las diferentes patologías de la edad pediátrica. Más difícil aun es considerar a las RPATC como una herramienta para perfilar a los sujetos en poblaciones de riesgo de presentar algún tipo de daño o

secuela neurológica. Es decir, perfilar o tipificar las características funcionales de los niños que en etapas posteriores de la vida tienen la posibilidad de presentar una secuela a lo largo del desarrollo, situación que permitirá identificar tempranamente a los niños en riesgo e iniciar de forma temprana su tratamiento.

En niños las ondas frecuentemente evaluadas son I, III y V; su variabilidad tiene una alta dependencia con los cambios madurativos y de organización cuyo referente es la edad de los sujetos (Salamy y col. 1975; Ruth y Lambert, 1991; Jiang y Tierney, 1996; Majnemer y Rosenblatt, 1996).

Las RPATC son dependientes de las propiedades de la vía neural particularmente la sincronía neural, por lo que los mecanismos propuestos para la explicación de las anormalidades son alteraciones asociadas a pérdida, retardo o regresión del desarrollo de la mielina (Karmel y col., 1988), disfunción neural residual del tallo cerebral y/o disrupción de la sincrónica neural (Jiang y Tierney, 1995). Por lo que la identificación de algún tipo de alteración en las RPATC, permite conocer en parte la estructura alterada.

La identificación de las diferencias en las RPATC entre los grupos (niños control y niños con EP) fueron observadas claramente, en los niños control las latencias de ondas, intervalos y amplitudes promedio fueron menores que las observadas en el grupo con EP. En el grupo con EP los hallazgos fueron latencias más prolongadas en todas las ondas, intervalos III-V, I-V y mayor amplitud de las ondas III y V. La presencia de la encefalopatía perinatal modificó las expresiones funcionales captadas por las RPATC, sin embargo, el tipo y severidad del daño neurológico no estableció diferencias cuando se compara con el grupo control.

Estos hallazgos son distintos a lo reportado por Karmel y col. (1988), quienes estudiaron niños recién nacidos y en los primeros 12 días de vida, observando asociación entre el tipo de daño agudo (hemorragia) y la presencia de alteraciones en las RPATC, afectando la latencia de la onda I y el intervalo III-V. Posiblemente las discrepancias están fundamentadas en el tiempo transcurrido entre el evento agresor al sistema nervioso, y la identificación de los cambios en las RPATC, ya que los niños en esta investigación y como un criterio importante de inclusión en la misma fue la resolución del proceso agudo, es decir, que el proceso que evaluamos, es resultado del evento agudo, probablemente la expresión de la secuela.

Jiang y Tierney (1996) Jiang y col. (2006b), documentaron diferencias en las RPATC en niños con asfixia moderada y severa, las alteraciones fueron disminución de la amplitud de la onda V, decremento de la proporción V/I y prolongación del intervalo I-V. Relacionando la disminución de amplitud a un menor número de neuronas generadoras, menor número de fibras que conducen la descarga y/o desincronización de la descarga secundaria, produciendo diferentes velocidades de conducción (Jiang, 1996). En nuestros resultados encontramos en los niños con encefalopatía prolongación de latencias en las ondas y modificación de los tiempos de conducción en los intervalos III-V y I-V, así como, mayor amplitud en las ondas III y V; lo que no sugiere la existencia de un mayor número de neuronas generadoras, si no mayor eficiencia en las existentes.

Otro mecanismo responsable del alargamiento de las latencias, de los intervalos y de la baja amplitud de las ondas en las RPATC es la inmadurez de la sincronía en

las velocidades de descarga de las neuronas y de la velocidad de las vías nerviosas. Con una mielinización adecuada de los axones, se mejora la sincronía del impulso y la morfología de las ondas. En el presente estudio en los niños con encefalopatía perinatal no se observó alteración en el proceso de mielinización, dado que el acortamiento en las latencias y el aumento en las amplitudes se presentó en todos los niños al aumentar su edad, independiente al tipo y severidad de la encefalopatía; pero el acortamiento fue menor al presentado por los niños control.

Se ha descrito que los grupos neuronales que se encuentran en el tallo cerebral son particularmente susceptibles ante la presencia de daño, principalmente por HI (Majnemer y Rosenblatt, 1995,1996). Siendo la parte la parte rostral donde la hipoxia ejerce un mayor efecto, lugar de gran importancia para el procesamiento auditivo binaural (Sugama y col, 2003).

Estudios realizados por Jiang (1995b), reportan la existencia de anormalidades en las RPATC después de la etapa aguda de la EHI, resultando en una disfunción residual neural del tallo cerebral que no parece tener efecto en la transmisión neural a largo plazo. Situación que sugiere que el impacto de la EHI no es permanente a nivel del tallo cerebral.

La identificación de diferencias entre género a partir de los valores de la onda III, en los tiempos de conducción y en amplitud de la onda I, es acorde con lo descrito previamente por Chiarenza y col. (1988), que sugieren que los valores más cortos en la latencia de ondas observados en mujeres, puede ser atribuido a vías anatómicas más cortas; y las amplitudes mayores, debidas a un incremento de la sincronización neural. En contraste Sand (1991), reporta que la diferencia en

amplitudes tiene un origen no neural, esencialmente debido al tamaño de la cabeza.

Similar a lo reportado por Salamy y col. (1975), Karmel y col. (1988), Pasta y Matei (1988), Chiapa (1990), Ruth y Lambert (1991), Miller y col (1994), y Jiang (1995b), Jiang y col. (2004, 2005), los valores de las latencias se acortaron al aumentar la edad, coincidiendo con la rápida organización y maduración de las estructuras en el SN principalmente en el primer año de la vida.

Jiang y Tierney (1996), refieren que los tres primeros meses después del nacimiento son un periodo crítico del desarrollo posnatal debido a los cambios rápidos que se presentan, durante este periodo el sistema auditivo periférico puede ser particularmente susceptible a factores desfavorables, señalando que la asfixia causa pérdidas auditivas permanentes si ocurre durante el periodo perinatal, pero improbable si ocurre después del tercer mes postnatal. Reportando cambios rápidos y significativos para la latencia de las ondas I y V en función de la edad. En este estudio los cambios fueron pequeños, rápidos y significativos, las latencias disminuyeron en un rango promedio de 0.014 y 0.076 por mes entre el tercero y el 12 mes. Cambios más rápidos fueron observados en el grupo con encefalopatía perinatal que en los niños sanos, probablemente secundario a una reorganización más eficiente del SNC dañado, limitando así el efecto de la encefalopatía perinatal.

Respecto a la amplitud de las ondas, nuestros hallazgos son similares a lo reportado por Pasta y Matei (1988), quienes encontraron amplitudes para la onda I de 0.54 (+/- 0.08 μ V), para la III de 0.59 (+/-0.08 μ V) y para la onda V de 0.48 (+/-0.06 μ V). Sin embargo, observamos que los niños con EP presentan una

mayor amplitud, los niños de mayor edad presentan mayor amplitud en las ondas; en relación al género, se identificó mayor amplitud para la onda I en mujeres. Una posible explicación a este hallazgo es que ante la pérdida neuronal, las neuronas residuales logran una mayor sincronización, lo que permite una mayor amplitud. En contraste a este hallazgo, Jiang y col. (2006b), no reportan diferencias significativas en la amplitud entre los niños pretérmino o término con EHI y los niños control.

Con el fin de poder clasificar adecuadamente a los niños con alteración, analizamos la relación de amplitud V/I, de acorde a lo propuesto por Pratt y col. (1999). Majnemer y col. (1996), reportan que el cambio más frecuente e importante en los grupos de riesgo es la anormalidad en el rango de amplitud V/I. Chiapa (1990), también reporta el valor de la relación de amplitud V/I para la clasificación de los sujetos con alteración central o periférica. En contraste, en este estudio un número importante de niños con EP aparecieron como normales y pocos niños fueron clasificados como alteración central o periférica; es decir que la relación V/I no fue de utilidad para clasificar a los niños, al menos en el primer año de la vida.

Pocos estudios clínicos consideran las respuestas negativas (N1 y N2) de los registros de RPATC, dado la pobre relevancia anatómico-clínica. Sin embargo, Chiarenza y col. (1988), basados en estudios en animales, refieren que las ondas positivas y negativas de las RPATC son generadas por diferentes estructuras a lo largo del tallo cerebral; en este estudio fue consistente la asociación del

componente N1 y N2 con la presencia de la encefalopatía perinatal, hallazgo hasta el momento sin aplicación clínica.

Los datos obtenidos en esta fase, confirman que el tipo y severidad de la encefalopatía perinatal no influyeron de manera determinante en los cambios de la RPATC, lo cual sugiere que el mecanismo y origen del daño no es importante en la reorganización de las funciones al menos a nivel del tallo cerebral.

Los hallazgos de esta investigación apoyan la propuesta de un perfil neurofisiológico diferente entre los grupos. Dado que se logró identificar a partir de las RPATC la presencia de expresiones funcionales diferentes, tanto en los niños sanos como en los niños con encefalopatía perinatal, dichas expresiones fueron identificadas como perfiles funcionales neurofisiológicos utilizando como herramienta el método estadístico de conglomerados (Ward), el cual facilitó la identificación de estos perfiles funcionales.

Perfiles neurofisiológicos utilizando RPATC fueron definidos por Jiang (1995b), quien incluyó la anomalía en el rango de amplitud V/I, la amplitud de la onda V y la prolongación del intervalo I-V para sugerir una clasificación con cinco patrones funcionales: Patrón *a*: Combinación de amplitud disminuida de la onda V y disminución en la relación V/I. Patrón *b*: Reducción en la amplitud de la onda V, decremento en el rango V/I y prolongación del intervalo I-V. Patrón *c*: Solo amplitud disminuida de la onda V. Patrón *d*: Solo decremento en el rango de amplitud V/I y patrón *e*: Solo prolongación del intervalo I-V. Sin embargo, esta forma de clasificar no fue útil para definir las alteraciones en nuestros sujetos, a pesar de que si observamos diferencias significativas para la onda V, la mayor parte de los sujetos del grupo de daño se encontraba por debajo de 2.5

desviaciones estándar de la media del grupo de sanos, es decir, dentro de la normalidad; y el intervalo I-V no presentó diferencias en las medias, de tal forma que los patrones propuestos por este autor, no fueron útiles para caracterizar a estos niños con encefalopatía perinatal.

Por lo anterior, en la presente investigación, se utilizaron los conglomerados para analizar el comportamiento de las respuestas auditivas, incluyendo todos los componentes de las RPATC, lo que permitió clasificar a los niños como de "respuesta rápida", "intermedia" y "lenta", utilizando todas las posibilidades de información que brindan las RPATC, diferenciando adecuadamente a los grupos. El perfil 3 "lento" (de latencias largas y amplitudes pequeñas), se asoció muy claramente con el grupo con encefalopatía perinatal, de manera que una conclusión inicial es que los casos con perfil "lento" parecen ocurrir especialmente en los niños con encefalopatía. Aunque estos perfiles funcionales deberán ser probados ante la presencia de secuelas del desarrollo en edades posteriores, analizando su poder predictivo.

En los niños control el comportamiento de los perfiles funcionales fue menos claro, dado que los niños sanos tienden a presentar comportamientos más diversos.

El análisis del comportamiento global de las RPATC es necesario aplicarlo en etapas tempranas de la vida, cuando el niño ha estado expuesto a condiciones adversas, debido a que el tallo cerebral es una de las estructuras comprometidas cuando el daño neurológico está presente. La utilidad de los perfiles funcionales a partir de las RPATC, se centra en caracterizar la función y maduración del eje neural y los diferentes núcleos que la integran, siendo indicador de los procesos la

organización y reorganización en el SNC; lo que permitirá entender y profundizar en el conocimiento del sistema cuando existe daño, permitiendo clasificar a los niños funcionalmente e identificar aquellos con mayor riesgo, posibilitando inferir la evolución de los niños, punto controversial en los reportes de investigación.

Si bien las anomalías observadas en diversos instrumentos diagnósticos no siempre se asocian a la severidad del daño, ni la ausencia de alteraciones asegura un desarrollo adecuado en aquellos niños que cursaron con daño. Esta pobre especificidad es debida a que en el proceso de daño y reorganización del SNC, existen una serie de factores implicados, entre ellos la susceptibilidad del individuo, la duración y extensión del daño, las alteraciones metabólicas asociadas y la etapa en que se produce el daño, entre otros. (Lindhl y col, 1988; Evrard y col, 1992; Jiang y Tierney, 1995; Majnemer y Rosenblatt, 1996; González de Dios y col, 2001; Carli, 2004 y Reiger; Miller y col, 2005; Perlman, 2006). Debido a la presencia e interacción de estos factores, se dificulta encontrar indicadores funcionales tempranos e individuales, que permitan predecir la evolución y consecuencias de los eventos perinatales. En este sentido, el análisis del comportamiento global de las RPATC centrado en los perfiles neurofisiológicos en etapas tempranas de la vida, permitirán analizar los procesos de organización y reorganización en el SNC, facilitando además entender y profundizar en el conocimiento de su evolución a largo plazo.

Para caracterizar la evolución de los perfiles funcionales en el seguimiento en los niños a los 6, 12 y 24 meses de vida, objetivo de la segunda fase del estudio; y para compensar la pérdida de los sujetos incluidos en el estudio, el seguimiento se inició con 31 niños, para el inicio del segundo año de la vida, solo se contaba

con 21 sujetos. Las pérdidas fueron principalmente por cambios de domicilio y el deseo de los padres por no continuar en el estudio; dado que las evaluaciones múltiples, las exigencias para llevar a cabo el registro de RPATC, y el tiempo de traslado hacia el hospital los hizo renunciar en seguir asistiendo.

Un hallazgo importante de esta fase fue el acortamiento de latencias para todas las ondas e intervalos, y un aumento en la amplitud en las RPATC entre los 6, 12 y 24 meses. Esta observación confirma que estas características de la evolución de las RPATC, se mantienen a pesar de la presencia de la encefalopatía. Como se ha informado en diversos estudios (Jiang y Tierney, 1996; Majnemer y col, 1996; Ruth y Lambert, 1991; Salamy y col, 1975; Karmel y col, 1988; Romero y col, 2000; Jiang y col, 2005), este comportamiento está relacionado con la mielinización de las vías y con una mayor organización funcional. Una posible respuesta a este hallazgo es que al menos la integridad estructural-funcional del tallo cerebral, formación compleja con numerosos núcleos y tractos nerviosos sensoriales tiene una importante resistencia a la presencia a los eventos agresores de la etapa perinatal; aunque su expresión funcional si se ve modificada por la presencia de la encefalopatía.

Nos se observó influencia de la condición ni del trofismo al nacimiento en la variación de los valores obtenidos de las RPATC a los seis meses de vida, situación que cambio a los 12 meses.

A diferencia de la primera fase, se observó que el tipo de encefalopatía perinatal influyó definitivamente en las características funcionales de los niños. Evidenciando diferencias importantes en las RPATC en los grupos. Los niños con HI presentaron valores más largos en el intervalo III-V (porciones más centrales

del tallo cerebral). De acorde a lo reportado por Semmler y col. (1986); mientras que Jiang y Tierney (1996) reportan una disminución en la amplitud de la onda V. Los niños con hiperbilirrubinemia presentaron los valores más prolongados en todas las ondas, en el intervalo I-III y menor amplitud de la onda III. (Porciones más periféricas del tallo cerebral). Perlman y col. (1983), Gupta y col. (1990), y Amin y col. (2001, 2005), describen cambios transitorios en la amplitud de la onda V y en el intervalo I-III, en niños con hiperbilirrubinemia; hallazgos que sugieren un efecto toxico transitorio de la hiperbilirrubinemia en las vías auditivas de tallo cerebral tal y como es reportado por Wong y col. (2006), Chen y col. (2006) en este tipo de encefalopatía.

Mientras que los niños con encefalopatía mixta presentaron los valores más cortas en la latencia de ondas e intervalos y menor amplitud en la onda I. Es decir, que los niños con encefalopatía mixta presentaron una mayor eficiencia en la transmisión sináptica a través de la vía auditiva. Hallazgo no descrito en la literatura especializada, por lo que se requieren más estudios que confirmen esta observación.

La severidad de la encefalopatía perinatal no presentó asociación con los valores de las RPATC, probablemente por que existió un mayor número de niños clasificados como leves.

El análisis de conglomerados a los 6, 12 y 24 meses, permitió clasificar a los niños en perfiles rápidos, intermedios y lentos. El presente estudio representa el análisis de las RPATC en forma conjunta, es decir no considerando los valores de cada una de las ondas por separado, los tiempos de conducción o la amplitud de

las ondas; sino por el contrario, considera la expresión de la vía auditiva en forma integral o conjunta, que pudiera ser utilizada como un indicador temprano de la alteración o para la predicción de eventos en el desarrollo.

Los perfiles funcionales de los 6 meses presentaron asociación con el tipo de encefalopatía; tanto los niños con hiperbilirrubinemia como los niños con HI presentaron perfiles intermedios y lentos, mientras que los niños con encefalopatía mixta presentaron perfiles rápidos.

A los 12 meses se caracterizaron dos perfiles funcionales (rápido y lento), los cuales revelaron influencia de la condición al nacimiento y de la severidad de la encefalopatía perinatal, destacando que los niños clasificados como severos en función de las características de la encefalopatía, presentaron los perfiles rápidos.

El perfil funcional de los 24 meses agrupó a los niños en rápidos y lentos, perteneciendo al perfil rápido el mayor número de niños, cuya característica más importante fue la presencia de encefalopatía perinatal leve. Mientras que en el perfil lento se agruparon los niños con daño neurológico moderado o severo. Haciendo evidente que las características de los perfiles en las diferentes edades fueron diferentes.

Un cambio de perfil funcional se observó entre los 6 y 12 meses, prácticamente la mitad de los niños cambiaron su perfil en la segunda evaluación, mientras que la otra mitad no modificó el perfil inicial; la mayor parte de los niños cambio de perfil intermedio a perfil rápido.

Entre los 6 y 24 meses la mitad de los niños cambio de perfil en la segunda evaluación. En este caso el cambio más frecuente fue de perfil intermedio a perfil

rápido; es decir, que la respuesta y conducción a través de la vía fue más eficiente.

Una situación importante en los niños con EP fue la presencia de una amplitud mayor en los niños con perfil rápido, a diferencia de los niños con perfil lento que presentaron menores amplitudes. De acuerdo a Manjarrez y col. (2005, 2006), una amplitud mayor de las ondas en las respuestas auditivas de corteza cerebral, esta relacionado con una alteración en el sistema serotoninérgico cerebral, es decir, existe un desequilibrio porque las concentraciones de serotonina en el cerebro están bajas y por lo tanto no realizan su función reguladora sobre el GABA (inhibidor). Esta situación fue observada en animales de laboratorio, en niños con desnutrición y en niños con Diabetes tipo I. Situación que probablemente pueda explicar este comportamiento de las RPATC en los niños con EP, pero que deberá ser estudiada específicamente en este grupo.

Otra probable explicación está en relación a los mecanismos de reorganización y plasticidad cerebral, ya que la capacidad de plasticidad neuronal depende de la maduración previa de la zona funcional dañada y del estado de los sustratos alternativos que van a asumir dicha función, ambos elementos alterados los niños con EP. De acuerdo a Hernández -Muelas y col. (2004), los cambios neuroanatómicos, neuroquímicos y neurofisiológicos derivados de la reorganización funcional en algunos casos facilitan la recuperación o adquisición de funciones afectadas y en otras ocasiones se dificulta el desarrollo de otras (maladaptación funcional), con la posibilidad de generación de circuitos anómalos con implicaciones clínicas; situación probable en la fisiopatología de la secuela neurológica.

Al examinar la asociación entre los perfiles funcionales neurofisiológicos y el desarrollo de los niños a los 12 y 24 meses de vida, evaluados a través de la prueba de Gessell y Amatruda (1971). Se advirtió asociación estadística significativa de los perfiles funcionales a los 6 meses de edad y el desarrollo de los niños a los 12 y 24 meses. Los niños con perfil lento presentaron valores promedio mayores de desarrollo global y los de perfil rápido presentaron valores menores en el desarrollo. El porcentaje obtenido por los niños en las áreas de desarrollo motor, adaptativo, personal social y lenguaje fue mayor en los niños con perfil lento. Mientras que los niños de perfil rápido presentaron porcentajes promedio de desarrollo menores en todas las áreas.

Para llevar a cabo la predicción del desarrollo a partir de las variables estudiadas se utilizó un modelo multivariado MANOVA. Se probaron dos modelos uno que incluía la condición al nacimiento y otro no, además del tipo y severidad de la encefalopatía perinatal, y el perfil funcional de los 6 meses. Con este modelo la predicción del desarrollo a los 12 meses obtuvo una R^2 muy baja y no significativa, mientras que para la predicción del desarrollo a los 24 meses se obtuvo un mejor poder explicativo ($R^2 .54$), con significancia estadística.

Aunque existen pocos reportes del año 2000 a la fecha que consideren a las RPATC como un indicador del resultado del desarrollo a largo plazo, el reporte de Chiang y col. (2007), refiere que existe una buena correlación entre las respuestas evocadas auditivas y el resultado del desarrollo a los 6 y 12 meses de edad. Mientras que Chen y col. (2006), reportan falta de relación entre las

RPATC y el resultado final del desarrollo en niños con hiperbilirrubinemia hemolítica a los tres años de edad.

Es importante destacar que en la predicción del desarrollo es necesario considerar el mayor número eventos posibles. Dado que el desarrollo es un proceso multifactorial y una proporción de factores indeterminados pudieran estar asociados como indicadores o promotores de las alteración del desarrollo. En este sentido se requieren estudios que tomen en cuenta factores que no fueron considerados en este estudio, como el ambiente en que se desarrolla el niño, la interacción con su madre, la oportunidad de estimulación, el método de crianza, etc. Factores que están bien establecidos en la literatura especializada, pero que rebasan las posibilidades y objetivos de esta investigación.

Una posible limitación del estudio es la subestimación de otros factores ambientales o hereditarios que pudieran estar influyendo en la expresión del daño que desde luego restringen el entendimiento de los mecanismos que pudieran estar involucrados en las expresiones de la encefalopatía y del daño neurológico.

La calidad de la información obtenida de los expedientes de los niños referente a la confirmación del tipo daño neurológico fue una limitación importante ya que se carecía de la información, por la que únicamente fue utilizado la presencia y tipo de encefalopatía perinatal, y no específicamente el tipo de daño neurológico presente en el niño. Sin embargo, los hallazgos de esta investigación permitieron probar la presencia de perfiles funcionales diferenciales en los grupos de estudio, estos perfiles lograron identificar a los niños con comportamiento de mayor riesgo para la presencia de un desarrollo inadecuado, es decir con retraso en el desarrollo.

Se hace necesario continuar probando los Perfiles funcionales en diferentes grupos de riesgo y sobre todo en edades en que pueda diagnosticarse con más precisión la secuela neurológica.

X. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en la presente investigación permiten concluir que:

1. La identificación de los perfiles funcionales tanto en niños control como niños con EP, sugiere que son expresiones funcionales del tallo cerebral que son modificados por las condiciones de la encefalopatía perinatal.
2. La asociación de los perfiles funcionales al tipo de encefalopatía no esta relacionada con la condición inicial del niño.
3. Los perfiles funcionales en el grupo de encefalopatía perinatal permitieron identificar comportamientos funcionales diferentes en edades tempranas en los niños.
4. Los perfiles funcionales de los 6 meses de edad se asociaron al desarrollo global obtenido por los niños a los 12 y 24 meses, evidenciando aquellos que presentaron retrasos en el desarrollo.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allan W, Holt P, Sawyer L, Tito A, Meade S. Ventricular dilation after neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage. Natural history and therapeutic implications. *Am J Dis Child* 1982;136(7):589-593.

Allan W, Volpe J. Periventricular-intraventricular hemorrhage. *Pediatr Clin North Am* 1986;33(1):47-63.

Al-Muhaimeed H. Hearing impairment among "at risk" children. *International journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 1996;34:75-85.

Amin S, Ahlforts C, Orlando M, Dalzell L, Merle K, Guillet R. Bilirubin and serial auditory brainstem responses in premature infants. *Pediatrics* 2001; 107(4):664-670.

Amin S, Charafeddine L, Guillet R. Transient bilirubin encephalopathy and apnea of prematurity in 28 to 32 weeks gestational age infants. *J Perinatol* 2005;25(6):386-390.

Amin S. Clinical assessment of bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. *Semin Perinatol* 2004;28(5):340-347.

Anand N, Gupta A, Raj H. Auditory brainstem response in neonates with hypoxic-ischemic-encephalopathy following perinatal asphyxia. *Indian Pediatr*. 1991;28(8):901-907.

Anday E. Comparison of reflex. Modification procedures and auditory Brain stem response in high-risk neonates. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1990;33:130-137.

Badawi N, Kurinczuk J, Hall D, Field D, Pemberton P, Stanley F. Newborn encephalopathy in term infants: Three approaches to population-based investigation. *Semin Neonatol* 1997;2:181-188.

Barnet A, Friedman S. Development in infancy and Early Childhood. Longitudinal study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1980; 49:476-489.

Baumrind D. The permanence of Change and impermanence of stability. *Human Development* 1989;32:187-195.

Berger R, Garnier Y. Perinatal Brain injury. *J Perinat Med* 2000;28(4):261-285.

Beverly D, Smith I, Beesley P. Relationship of cranial ultrasonography visual and auditory evoked responses with neurodevelopmental outcome. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1990;32:210-222.

Bhutani V, Johnson L. Kernicterus in late preterm infants cared for as term healthy infants. *Semin Perinatol* 2006;30(2):89-97.

Biacabe B, Chevallier JM, Avan P, Bonfils P. Functional anatomy of auditory brainstem nuclei: application to the anatomical basis of brainstem auditory evoked potentials. *Auris Nasus Larynx* 2001;28(1):85-94.

Bishop B. Postnatal maturation and function-induced plasticity. *Neural plasticity. Part. 2. Physical therapy* 1981;62(8):1132-1143.

Brann B, Qualls C, Papile L, Wells L, Werner S. Measurement of progressive cerebral ventriculomegaly in infants after grades III and IV intraventricular hemorrhages. *J Pediatr* 1990;117(4):615-621.

Brivio L, Grasso R, Salvaggio A, Principi N. Brain-stem auditory evoked potentials (BAEPs): maturation of interpeak latency I-V (IPL I-V) in the first years of life. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;88(1):28-31.

Carli G, Reiger I, Evans N. One-year neurodevelopmental outcome after moderate newborn hypoxic ischaemic encephalopathy. *J Paediatr Child Health* 2004;40(4):217-220.

Chadha S, Bais AS. Auditory brainstem responses in high risk and normal newborns. *Indian J Pediatr* 1997;64(6):777-84.

Chen W, Wong V, Wong K. Neurodevelopmental outcome of severe neonatal hemolytic hiperbilirrubinemia. *J Child Neurol* 2006;21(6):474-479.

Chiang C, Ostrea E, Reyes A Llanes E, Uy M, Chan A. Correlation of hearing screening with developmental outcomes in infants over a 2 year period. *Acta Otolaryngol* 2007;127(4):384-388.

Chiappa KH. Brain Stem Auditory Evoke Potentials, Metodology. In Chiappa, KH Editor. *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. 2a Ed. Raven Press 1990;223-284.

Chiappa KH. Brain Stem Auditory Evoked Potentials: Interpretation. In: Chiappa, KH Editor. *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. 4th ed. New York: Raven Press,1997;199-249.

Chiarenza G, D' Ambrosio G, Cazullo A. Sex and ear differences of brain-stem acoustic evoked potentials in a sample of normal full-term newborns. Normative study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 71(5): 357-366.

Conolly A, Volpe J. Características clínicas de la encefalopatía por hiperbilirrubinemia 1990;2:385-94.

Cottrell G, Gans D. Auditory-Evoked Response Morphology in profoundly-involved. Multihandicapped children: Comparisons with normal infants and children. *Audiology* 1995;34:189-206.

Cravioto J, De Licardie E, Brich H. Nutrition, growth and neurointegrative development: an experimental and ecologic study. *Pediatrics* 1966;38:319-372.

Cravioto J, Robles B. The influence of protein-calorie malnutrition on psychological Test behaviour, First Symposium Swedish Nutrition foundation, Sweden, Bastad and Goteborg 1963:115-126.

Cruz E, Guerra A, Barreras J. Evaluación del neurodesarrollo a los dos años de edad en niñas y niños que presentaron encefalopatía hipóxico isquémica durante la etapa neonatal. *Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud*. 2006;2(1):95-101.

Davis H. Principles of the electric responses audiometry. *Ann Otol Supl* 1976;28: 1-96.

De Vries L, Pierrat V, Eken P. The use of evoked potentials in the neonatal intensive care unit. *J Perinat Med* 1994;22(6):547-555.

Dobbing J. The later development of the brain and its vulnerability. *Scientific Foundations of Pediatrics*. 2a. Edition. 1981;145-160.

Dyet L, Kennea N, Counsell S, Maalouf E, Ajayi-Obe M, Duggan PJ, Harrison M, Allsop J, Hajnal J, Herlihy A, Edwards B, Laroche S, Cowan F, Rutherford M, Edwards A. Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics* 2006;118(2):536-48.

Eisenberg R. Stimulus Significance as a determinant of infant responses to sound. In Evelyn BT. *Origins of the infant's responsiveness*. Lawrence Erlbaum Assoc. Publ 1979:128-131.

Ellison P, Horn J, Heimler R. Prediction Models for brain function in the preterm neonate. In *Physiologic Foundations of perinatal care*. Ed. Leo Stern, Willilam Oh. Hansen Friis 1987;2(37):383-397.

Erzurumlu R, Killackey H. Critical and sensitive periods in neurobiology. Neural development, part III. In *Currents topics in developmental biology* 1982;17:207-240.

Evrard P, Gressens P, Volpe J. New concepts to understand the neurological consequences of subcortical lesions in the premature brain. *Biol Neonate* 1992;61(1):1-3.

Eyre JA. Neurophysiological assessment of the immature central nervous system. *British Medical Bolletin* 1988;44(4):1076-1092.

Fenichel G. *Neonatal Neurology*. 2da ed. New York: Churchill Livingstone; 1985:1-21.

Ferber-Viart, Morlet T, Maison S, Duclaux R, et al. Type of initial brainstem auditory evoked potentials (BAEP) impairment and risk factors in premature infants. *Brain and Development* 1996;18:287-293.

Fernández L, Jongitud A, Ortigosa E, Barrera R, Martínez C, Ibarra P, Rodríguez L. El neurodesarrollo a los dos años de vida de neonato tratados en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Rev Panam Salud Pub* 1999;5(1):29-35.

Fernández-Carrocerá L, González E. Trastornos del neurodesarrollo en niños con antecedente de hemorragia subependimaria/intraventricular a los tres años de edad. *Gac Méd Méx* 2004;140(4):367-372.

Finitzio-Hierber T, Friel-Patti S. Conductive Hearing Loss and ABR. In Jacobson JT. *The Auditory Brainstem Response*. Ed. Jacobson JT. 1985;7:113-122.

Flores G, Bolaños P, Lavalle A. Frecuencia de Infecciones en el primer año de vida en neonatos de término con bajo peso al nacimiento. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González*. 2007;8(1):20-24.

Fonseca R, Mendieta E, Mir R, Céspedes E, Martínez C, Caballero-Bareiro C. Comparative study on dosage of total CK, CK-mb and lactic acid in neonates with perinatal asphyxia versus healthy neonates. *Perinatal*, 2004;31(2):345-355.
Galambos R, Desplan PA. The auditory brainstem Response (APR) evaluates risk factors for hearing loss in the newborn. *Pediat Res* 1980;14:159-163.

Galambos R, Hecox K. Clinical Applications of the auditory brain stem response. *Otolaryngologic Clinic of North America* 1978;11(3):709-722.

Gesell A, Amatruda C. Diagnóstico del desarrollo normal y anormal del niño. Ed. Paidós 1971.

Gibson W. *Essential of clinical electric responses audiometric*. Churchill-Livinstone. Londres 1978.

Gluckman, P, Pinal C, Gunn A. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn: pathophysiology and potencial strategies for intervention. *Semin Neonatol* 2001;6(2):109-120.

Gómez V, Esparza M, Gutiérrez V, Vallejos A. Mortalidad infantil, perfil epidemiológico de las defunciones por asfixia del recién nacido. *Epidemiología* 2006;23(45):1-3.

González de Dios J, Moya M, Vioque J. Factores de riesgo predictivos de secuelas neurológicas en recién nacidos de término con asfixia perinatal. *Rev Neurol* 2001;32(3):210-216.

Gorga M, Abbas P, Worthington W. Stimulus calibration in ABR measurements. In Jacobson JT. *The Auditory Brainstem Response*. Ed. Jacobson JT. 1985 :4:49-64.

Govaert P, Lequin M, Swarte R, Robben S, De Coo R, Weisglas-Kuperus N, De Rijke Y, Sinaasappel M, Barkovich J. Changes in globus pallidus with (pre)term kernicterus. *Pediatrics* 2003;112(6):1256-63.

Groow J, Barks J. Pathogenesis of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term infant: current concepts. *Clin Perinatol.* 2002;29(4):585-602.

Gupta A, Raj H, Anand N. Auditory brainstem responses (ABR) in neonates with hyperbilirubinemia. *Indian J Pediatr* 1990; 57(5):705-11.

Guzzetta F, Deodato F, Randò T. Brain ischemic lesions of the newborn. *Childs Nerv Syst* 2000;16(10-11):633-637.

Guzzetta F, Mercuri E, Spanò M. Mechanisms and evolution of the brain damage in neonatal post-hemorrhagic hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 1995;11(5):293-6.

Guzzetta F, Mercuri E, Spanò M. Mechanisms and evolution of the brain damage in neonatal post-hemorrhagic hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* 1995;11(5):293-296.

Guzzetta F, Shackelford GD, Volpe S, Perlman JM, Volpe JJ. Periventricular intraparenchymal echodensities in the premature newborn: critical determinant of neurologic outcome. *Pediatrics* 1986;78(6):995-1006.

Hagberg G, Hagber B, Olow I. The Changing Panorama of Cerebral Palsy in Sweden 1954-1970. III. The importance of Fetal Deprivation of Supply. *Acta Pediat Scand* 1976 ;65:403-408.

Halliday AM. The comparative value of the different evoked potentials and other paraclinical test in the diagnosis and prognosis demyelinating disease. In *Evoked Potentials in Clinical Testing.* Churchill Livingstone 1993;467-488.

Hecox K, Cone B. Prognostic importance of brainstem auditory evoked responses after asphyxia. *Neurology* 1981; 31 (11):1429-34.

Hecox K, Galambos R. Brain Stem Auditory Evoked Responses in Human Infants and Adults. *Arch Otolaryngol* 1974;99:30-33.

Hecox K. Neurologic applications of the Auditory brainstem response to the pediatric age group. In Jacobson, JT. *The Auditory Brainstem Response.* Boston: College-Hill Press, 1985;287-296.

Hernández- Muelas S, Mulasw F, Mattos L. Plasticidad neuronal funcional. *Rev Neurol* 2004; 38(Supl 1):58-68.

Hill A, Volpe J. Perinatal Asphyxia: Clinical Aspect. *Neonatal neurology.* *Clinics in Perinatology* 1989;16(2):435-457.

Hill A. Ventricular dilation following intraventricular hemorrhage in the premature infant. *Can J Neurol Sci* 1983;10(2):81-5.

Hille ET, van Straaten HI, Verkerk PH; Dutch NICU Neonatal Hearing Screening Working Group. Prevalence and independent risk factors for hearing loss in NICU infants. *Acta Paediatr* 2007;96(8):1155-8.

Holmes GR, Lombroso CT. Prognostic Value of Background Patterns in the neonatal EEG. *Journal of clinical Neurophysiology*. Raven Press. Ltd. New York. American Electroencephalographic Society. 1993;10(3):323-352.

Inder T, Volpe J. Mechanisms of perinatal brain injury. *Sem Neonatol* 2000;5(1):3-16.

Jacobson T. The auditory brainstem response. College-Hill Press, Inc., Boston, 1985.

Jewett D, Williston JS. Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain* 1971 ; 94: 681-696

Jewett DL, Romano MN, Williston JS. Human auditory evoked potentials: possible brain stem components detected on the scalp. *Science*. 1970;167(924):1517-1518.

Jiang Z, Brosi D, Li H, Chen C, Wilkinson A. Brainstem Auditory function a term in preterm babies with and without perinatal complications. *Pediatric Research* 2005;58(6):1164-1169.

Jiang Z, Brosi D, Wilkinson A. Hearing impairment in preterm very low birthweight babies detected at term by brainstem auditory evoked responses. *Acta Paediatr* 2001;90(12):1411-5.

Jiang Z, Brosi D, Wilkinson A. Maximum length sequence BAER at term in low-risk babies born at 30-32 week gestation. *Brain Dev* 2006a;28(1):1-7.

Jiang Z, Shao X, Wilkinson A. Changes in BAER amplitudes after perinatal asphyxia during the neonatal period in term infants. *Brain Dev*. 2006b;28(9):554-9.

Jiang Z, Tierney T. Development of human peripheral hearing revealed by brainstem auditory evoked potentials. *Acta Paediatr* 1995a;84(11):1216-1220.

Jiang Z, Tierney T. Long-term effect of perinatal and postnatal asphyxia on developing human auditory brainstem responses: brainstem impairment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996;34(12):111-127.

Jiang Z, Yin R, Shao X, Wilkinson A. Brain-stem auditory impairment during the neonatal period in term infants after asphyxia: dynamic changes in brain-stem auditory evoked response to clicks of different rates. *Clin Neurophysiol* 2004;115(7):1605-15.

Jiang Z. Long-term effect of perinatal and postnatal asphyxia on developing human auditory brainstem responses: peripheral hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995b;33(3):225-38.

Jiang Z. Maturation of peripheral and brainstem auditory function in the first year following perinatal asphyxia: a longitudinal study. *J Speech Lang Hear Res* 1998;41(1):83-93.

Johnston M, Trescher W, Ishida A, Nakajima W. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *Pediatric Research* 2001;49:735-741.

Karmel B, Gardner J, Zapulla R, Magnano C, Brown E. Brain-stem auditory evoked responses as indicators of early brain insult. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;71(6):429-442.

Kashigan S. Multivariate statistical analyses: A conceptual introduction. *Cluster Analysis*. 2a ed. New York: Radius press; 1991.

Ken-Dror A. Auditory brain-stem evoked potentials to clicks at different presentation rates: estimating maturation for preterm and full-term neonates. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1987;68:209-218.

Kurtzberg D, Vaughan H. Electrophysiologic Assessment of Auditory and visual function in the newborn. Symposium on Noninvasive Neonatal Diagnosis. *Clinics in Perinatology* 1985;12(1): 277-299.

Lasky R, Rupert A, Waller M. Reproducibility of auditory brain-stem evoked responses as a function of the stimulus, scores and subject. *Electroencephalography clinical Neurophysiol* 1987;68:45-57.

Lazarevich I, Delgadillo H, Mora F, Méndez I. Tipologías de roles de género en estudiantes de la Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco. *Revista de Ciencias Clínicas* 2006;7(1):12-18.

Levy S, Hyman S. Valoración pediátrica del niño con retraso del desarrollo. En *minusvalidez del desarrollo*. Clínicas Pediátricas de Norteamérica 1993;31:489-504.

Lindahl E, Michelson K, Helenius M, Parre. Neonatal risk factors and later neurodevelopmental disturbances. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1988;30:571-589.

López C. Encefalopatía bilirrubinémica. En Weber M, Udaeta E. *Neonatología Clínica*. MacGraw Hill, México, 2004: 474-477.

Luria A. La organización funcional del cerebro. En *Psicología fisiológica*. Scientific American. Ed. Blume, Madrid, 1979.

Majnemer A, Rosenblatt B, Riley P. Prognostic significance of multimodality evoked response testing in high-risk newborns. *Pediatr Neurol* 1990;6(6):367-74.

Majnemer A, Rosenblatt B, Riley P. Prognostic Significance of the Auditory Brainstem evoked response in high-risk neonates. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1988; 30:43-52.

Majnemer A, Rosenblatt B. Prediction of outcome at school entry in neonatal intensive care unit survivors, with use of clinical and electrophysiologic techniques. *Journal of Pediatrics* 1995;127:823-830.

Majnemer A, Rosenblatt B. Prediction of outcome in neonatal intensive care unit survivors, review of the literature. *Pediatric Neurology* 1996;14(3):189-195.

Mandujano M, Sánchez C, Romero G, Rivera R, Muñoz Ledo P. Consideraciones teórico metodológicas de las secuelas neurológicas de origen perinatal. Las vías del desarrollo infantil ante el daño neurológico. *Temas selectos de investigación Clínica II. Universidad Autónoma Metropolitana* 1996:109-132.

Manjarrez G, Hernandez E, Robles A, Hernandez J. N1/P2 component of auditory evoked potential reflect changes of the brain serotonin biosynthesis in rats. *Nutr Neurosci.* 2005;8(4):213-218.

Manjarrez G, Herrera R, Leon M, Hernandez-R J.A low brain serotonergic neurotransmission in children with type 1 diabetes detected through the intensity dependence of auditory-evoked potentials. *Diabetes Care.* 2006;29(1):73-77.

Marlow N, Wolke D, Bracewell M, Samara M. Neurologic and developmental disability at six year after extremely preterm birth. *J Englan Med* 2005;352(1):9-19.

Martin W, Pratt H, Schwegler J. The origin of the human auditory brain-stem response wave II. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1995;96:357-370.

Méndez I, Hamihira D, Moreno L, Sosa C. El protocolo de investigación. Lineamientos para su elaboración y análisis. Editorial Trillas. 2da. ed. México, 1990.

Ment L, Oh W, Ehrenkranz R, Philip A, Schneider K, Katz KH, Taylor KJ, Duncan CC, Makuch R. Risk period for intraventricular hemorrhage of the preterm neonate is independent of gestational age. *Semin Perinatol* 1993;17(5):338-41.

Miller G, Skouteli H, Dubowitz L, Lary S. The Maturation of the auditory brainstem response compared to peripheral nerve conduction velocity in preterm and full-term infants. *Neuropediatrics* 1984;15(1):25-27.

Miller S, Ramaswamy V, Michelson D, Barkovich J, Holshouser B, Wycliffe N, et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr* 2005;146:453-460.

Miranda-del Olmo H, Cardiel-Marmolejo L, Reynoso E, Oslas L, Acosta-Gómez Y. Morbilidad y mortalidad en el recién nacido prematuro del Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2003;66(1):23-28.

Misra P, Katiyar C, Kapoor R, Shukla R, Malik G, Thakur S. Brainstem auditory evoked response in neonates with birth asphyxia. *Indian Pediatr* 1997;34(3):199-205.

Moller A, Jannetta P, Bennett M, Moller M. Intracranially recorded responses from the human auditory nerve: new insights into the origin of brainstem evoked potentials (BAEPs). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981; 52(1):18-27.

Moller A, Jannetta P. Neural generators of the auditory brainstem response. In *The Auditory Brainstem Response*. Ed. Jacobson JT. 1985;2:13-22.

Moore J. The human auditory brain stem as a generator of auditory evoked potentials. *Hear Res* 1987; 29(1):33-43.

Moore JK. The human auditory brain stem: a comparative view. *Hear Res* 1987;29(1):1-32.

Moore JK. The primate cochlear nuclei: loss of lamination as a phylogenetic process. *J Comp Neurol*. 1980;193(3):609-629.

Murray J, Tyler D, Jones T, Stuntz J, Lemire R. Coma scale for use in brain-injured children. *Crit Care Med* 1984;12(12):1018-1020.

MuñozLedo P, Sánchez C, Méndez M, Mandujano M. Interacciones tempranas y desarrollo del niño con daño neurológico. *Revista de Ciencias Clínicas* 2002;3(1):7-18.

MuñozLedo P, Sánchez C, Méndez M, Mandujano M. Sistemas diádicos y secuela al año de edad en niños con daño neurológico. *Perinatología y Reproducción humana* 2003;17(1):10-19.

Nuwer MR, Aminoff M, Goodin D, Matsuoka S, Mauguiere F, Starr A, Vibert JF. IFCN recommended standards for brain-stem auditory evoked potentials. Report of an IFCN committee. *International Federation of Clinical Neurophysiology Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91(1):12-17.

OMS- Definiciones adoptadas por la Asamblea Mundial de la Salud en sus resoluciones WHA20.19 y WHA43.24, 2004.

OMS-OPS. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. 10ª revisión. Washington, USA. Vol. 3, 1997.

Ontiveros E, Cravioto J, Sánchez C, Barragán G. Evaluación del desarrollo motor en función de género, estimulación disponible en el hogar y nivel socioeconómico en niños de 0 a 3 años de edad del área rural. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 2000;57(6):311-9.

Oppenheim R. Ontogenetic Adaptations and retrogressive process in the development of the nervous System and Behaviour. A neuroembriological Perspective. *Clinics Developmental Medicine* 1981;77/78: 218-302.

Palmer P, Dubowitz L, Levene M, Dubowitz V. Developmental and neurological progress of preterm infants with intraventricular haemorrhage and ventricular dilatation. *Arch Dis Child* 1982; 57(10):748-753.

Papile L, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1 500gm. *The journal of Pediatrics* 1978;92(4):529-534.

Pasman J, Rotteveel J, de Graaf R, Maassen B, Visco Y. The effects of early and late preterm birth on brainstem and middle-latency auditory evoked responses in children with normal neurodevelopment. *J Clin Neurophysiol* 1996;13(3):234-41.

Pasman J, Rotteveel J, Maassen B, Graaf R, Visco Y. Diagnostic and predictive value of auditory evoked responses in preterm infants: II Auditory evoked responses. *Pediatr Res* 1997; 42(5):670-677.

Perlman J. Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemia encephalopathy. *Pediatrics* 2006;117(3):528-533.

Perlman M, Fainmesser P, Sohmer H, Tamari H Wax Y, Pevsmer B. Auditory nerve brainstem evoked responses in hyperbilirubinemic neonates. *Pediatrics* 1983; 72(5):658-64.

Piaget J. *Biología y conocimiento*. Ed. SXXI, México 1987.

Piaget J. *El nacimiento de la inteligencia en el niño*. Ed. Critica-Grijalbo, Buenos Aires, 1985.

Plantz R, Williston J, Jewett D. Spatio-temporal distribution of auditory-evoked far field potentials in rat and cat. *Brain Res* 1974;68:55-71.

Ponton C, Moore J, Eggermont J. Auditory brain stem responses generation by parallel pathways: differential maturation of axonal conduction time and synaptic transmission. *Ear Hear* 1996; 17(5):402-10.

Pratt H, Aminoff M, Nuwer M, Starr A. Short-latency auditory evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;52:69-77.

Psatta D, Matei M. Age dependent amplitude variation of brain-stem auditory evoked potentials, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;71(1):27-32.

Pschirrer E, Yeomans E. Does asphyxia cause cerebral palsy? *Semin Perinatol*. 2000;24(3):215-20.

Quatrimoni P, Copenhafer D, Demissies S, Agostino R, O'Haro; Nam B, Millen B. The internal validity of a dietary pattern analysis The framinghan nutrition studies. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:381-388.

Rivkin M, Volpe J. Hipoxic-Ischemic Brain Injury in the Newborn. *Seminars in Newborn* 1993;113(1):30-39.

Romero G, Mandujano M, Méndez I, Sánchez C. Brain- stem auditory evoked potentials in children with perinatal encephalopathies. *Clin Neurophysiol* 2000; 111(11):1901-6.

Romero G, Méndez I. Potenciales provocados visuales binoculares en niños con encefalopatía perinatal, primer año de vida. *Revista de Ciencias Clínicas* 2003;4:71-78.

Romero G, Méndez Ignacio, Tello Armando, Torner Carlos. Daño Neurológico secundario a hipoxia isquemia perinatal. *Archivos de Neurociencias* 2004(3):143-150.

Ruiz-Extrema A, Robles-Vizcaino C, Benitez MT, Ocete E, Lainez C, Benitez A, Cruz F Miranda F, Salmerón J. Neurodevelopment of neonates in neonatal intensive care unit and grown of surviving infants at age 2 years. *Early human development* 2001;65:119-132.

Ruth R, Lambert P. Auditory evoked potentials. *Otolaryngol Clin North Am* 1991;24(2):349-370.

Salamy A, McKean CM, Buda F. Maturational changes in auditory transmission as reflected in human brain stem potentials. *Brain Res* 1975;96(2):361-366.

Salamy A. Postnatal development of human brain stem potential during the first year of life. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1976 ;40:418-426.

Sánchez C, Rivera R, Romero G, Granados D, Muñoz-Ledo P, Mandujano M. Caracterización y clasificación de las secuelas neurológicas de origen perinatal dentro de un modelo de seguimiento. *Temas selectos de investigación clínica III. Área de Ciencias Clínicas Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco* 1997a:115-137.

Sánchez C, Romero G, Alvarado G, Rivera R, MuñozLedo P, y cols. Manual de organización de Laboratorio de seguimiento del neurodesarrollo. CBS, Manual, UAM-X. 2000.

Sánchez C, Romero G, Méndez I, MuñozLedo P. Las secuelas Neurológicas de origen perinatal en su relación con los factores de riesgo. Modelo de estudio. Rev Perinat y Reproducción Hum Mex 1997b;11(7):161-172.

Sánchez L, Acosta E, Méndez I. A cluster análisis for caries risk assessment. Archives of Oral Biology 2004;49:79-125.

Sánchez L, Méndez I, Acosta E. Comparación entre un sistema de puntaje y análisis de conglomerados para la identificación de riesgos a caries. Revista de Ciencias Clínicas 2002;3(2):87-94.

Sand T. BAEP amplitudes and amplitudes ratios: relation to clicks polarity, rates, age and sex. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1991;78(4):291-296.

Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. Archives of Neurology 1976 ; 33:696-705.

Sattler J. Evaluación de la inteligencia infantil y habilidades especiales. Ed. Manual Moderno, México, 1982.

Scher M, Martin J, Steppe D. Comparative estimates of neonatal gestational maturity by electrographic and fetal ultrasonographic criteria. Pediatrics neurology 1994;11(3) :214-217.

Scher M. Perinatal asphyxia: timing and mechanisms of injury in neonatal encephalopathy. Curr Neurol Neurosci Rep 2001;1(2):175-184.

Schulman-Galambos C, Galambos R. Brain Stem Evoked Response Audiometry in Newborn Hearing Screening. Arch Otolaringol 1979;105:86-90.

Schwoebel A, Gennaro S. Neonatal hyperbilirubinemia. J Perinat Neonatal Nurs 2006;20(1):103-107.

Semmler C, Lasky R, Maravilla A, Dowling S, Rosenfeld C. Brainstem auditory potentials en very low birth weight neonates with intracranial hemorrhage. Early Hum Dev 1986;14(1) 9-17.

Shapiro SM, Nakamura H. Bilirubin and the auditory system. J Perinatol 2001:52-55.

Sharma P, Changani N, Meena K, Jora R, Sharma N, Gupta B. Brainstem evoked response audiometry (BAER) in neonates with hyperbilirubinemia. Indian J Pediatr. 2006;73(5):413-416.

Sohmer H, Feinmesser M. Cochlear action potentials recorded from the external ear in man. Ann Otol Rhinol Laryngol 1967;76 : 427-435.

Sphelmann R. Evoked Potentials Auditory. En *Evoked Potentials Primer* Butterworth Pb. 2a.Ed. 1989:194-248.

Sroufe L, Jacobvitz D. Diverging pathways, developmental transformations, multiple etiologies and the problem of continuity in development. *Human Development* 1989;32:196-203.

Stafstrom CE, Holmes GL. Electrophysiologic studies in the new born. *Seminars in neurology* 1993;13 (1) :213-225.

Stanley F, Alberman E. Birthweigh Gestational Age and Cerebral Palsies. *Clinics in Developmental Medicine No.87.Oxford Blackwell Scientific Pub* 1984: 57-173.

Starr A, Picton TW, Sininger Y, Hood LJ, Berlin CL. Auditory neuropathy *Brain* 1996;119(3): 741-753.

Stein L, Kraus N. Auditory Brainstem Response measures with multiply handicapped children and adults. In Jacobson JT. *The Auditory Brainstem Response*. Ed. Jacobson JT. 1985;18:337-348.

Stelmach T, Kallas E. Pisarev H, Talvik T. Antenatal risk factors associated with unfavorable neurologic status in newborn and at 2 years of age. *J Child Neurol* 2004;19(2):116-22.

Stockard J, Rossister V. Clinical and pathologic correlates of brain stem auditory responses abnormalities. *Neurology* 1977;27:316-325.

Stone J, Ghaly R, Subramanian K, Roccaforte P, Hughes J. Modified Auditory Brainstem Responses (MABR): Part 1 Rationale and Normative Study. *Clinical Electroencephalography* 1978;18(4):218-226.

Sugama S, Ariga M, Hoashi E, Eto Y. Brainstem cranial-nerve lesions in an infant with hypoxic cerebral injury. *Pediatr Neurol* 2003;29(3):256-259.

Taylor M. Evoked potentials in pediatrics. in Halliday AM. *Evoked Potentials in Clinical Testing* 1993;11:489-521.

Tharp R. Electrophysiological Brain Maturation in Premature infants: An Historical perspective. *Journal of Clinical Neurophysiology* Raven Prees Ltd. New York. American Electroencephalographic Society 1990;7(3):302-314.

Thivierge J, Côte R. Brain-stem auditory evoked responses: normative values in children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;77(4):309-13.

Valencia G, Toral R, González J, Ugalde C, Castilla L. Hiperbilirrubinemia neonatal como causa de hipoacusia. *Acta Pediátrica de México* 2001;22:3-10.

Vasileiadis G, Gelman N, Han V, Williams L, Mann R, Bureau Y, Thompson R. Uncomplicated intraventricular hemorrhage is followed by reduced cortical volume at near-term age. *Pediatrics* 2004;114(3):e367-72.

Vollmer B, Roth S, Riley K, Sellwood MW, Baudin J, Neville BG, Wyatt JS. Neurodevelopmental outcome of preterm infants with ventricular dilatation with and without associated haemorrhage. *Dev Med Child Neurol* 2006;48(5):348-52.

Volpe J. Brain development Normal and abnormal. *J Perinat Med* 1991;19:29-34.

Volpe J. Brain injury in the premature infant from pathogenesis to prevention. *Brain and development* 1997a;19 (8):519-534.

Volpe J. Brain injury in the premature infant. Current concepts of pathogenesis and prevention. *Biol neonate* 1992; 62:231-242.

Volpe J. Brain injury in the premature infant. Neuropathology, clinical aspects, pathogenesis, and prevention. *Clin Perinatol* 1997b;24(3):567-87.

Volpe J. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res* 2001;50(5):553-62.

Volpe J. Neurología del recién nacido. 4ª. Edición. MacGraw Hill, México, 2003.

Volpe J. Neurologic outcome of prematurity. *Arch Neurol* 1998;55(3):297-300.

Volpe J. Perinatal Hypoxic-Ischemic. *Brain Pediatric Neurology* 1995: 265-318.

Volpe J. Perinatal Hypoxic-Ischemic. In Volpe, Joseph J. *Neurology of the Newborn*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2001.

Waddington C. Ideas básicas de la biología. En Waddington C. *Hacia una Biología teórica*. Alianza Editorial 1976.

Weisglas-Kruperus N, Uleman-Vleeschdrager M, Baerts W. Ventricular hemorrhages and hipox-ischaemic lesions in preterm infant: neurodevelopmental outcome at 31/2 years. *Developmental Medicine and Child neurology* 1987;29:623-629.

Whitelaw A. Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. *Semin Neonatol* 2001;6(2):135-46.

Wolpert L. La información posicional y formación de patrones. En Waddington C, et al. *Hacia una Biología teórica*. Alianza editorial, 1976:557-596.

Wong V, Chen W, Wong K. Short- and long-term outcome of severe neonatal nonhemolytic hyperbilirubinemia. *J Child Neurol*. 2006;21(4):309-15.

Yamamoto-Kimura L, Posadas C, Posadas R, Zamora J. Prevalence and interrelations of cardiovascular risk factors in urban and rural Mexican adolescents. *Journal of adolescent health* 2005;

Yasuhara A, Kinoshita Y, Hori A, Iwase S, Kobayashi Y. Auditory brainstem responses in neonates with asphyxia and intracranial hemorrhage. *Eur J Pediatr* 1986; 145(5):347-50.

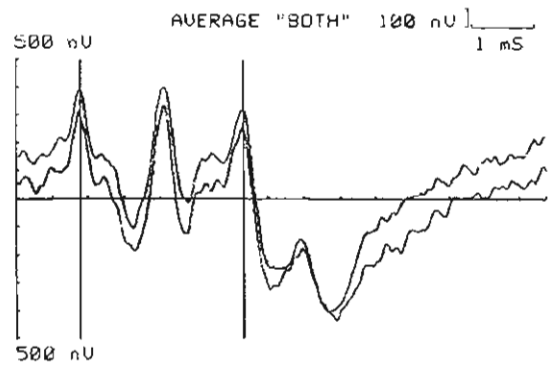
Zanabria M, Aguilar F, Méndez I. Predicción de secuela neurológica al año de edad en niños prematuros evaluados con el examen evolutivo de la conducta. *Plast Rest Neurol* 2005;4(1-2):13-20.

XII. Anexos

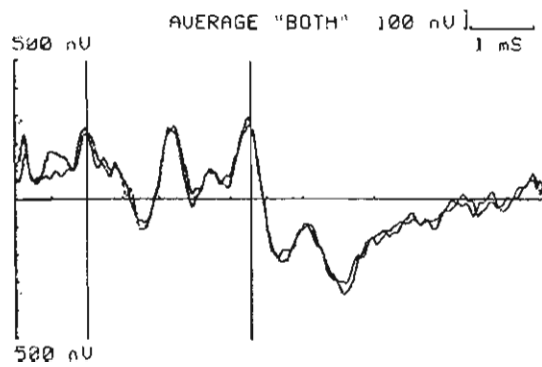
Índice

- Anexo 1 Registro de Respuestas provocadas auditivas de tallo cerebral
- Anexo 2 Trabajos presentados en congresos
- Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral en niños lactantes con antecedente de encefalopatía hipóxico isquémica neonatal. XXX Reunión de la Academia Mexicana de Neurología, 29 nov-3 octubre, 2007. Monterrey, México.
- Perfiles funcionales con potenciales evocados auditivos de tallo cerebral en el primer año de la vida en niños de término con encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal. C reunión reglamentaria de la Asociación de investigación Pediátrica. 3 y 4 de junio de 2005. Tequesquitengo, Morelos.
- Age and sex differences in brainstem auditory evoked potentials in the first year of life in infantile population with perinatal encephalopathy. Presentación en el IV Congreso Latinoamericano de Neurofisiología Clínica V Jornada de la Sociedad Chilena de Neurofisiología. 7 al 10 de octubre de 2004. Santiago de Chile.
- Brainstem auditory evoked potentials of children with encephalopathy. First Years. Congress International Federation of Clinical Neurophysiology, 17 al 20 de Septiembre de 2003. San Fco. California.
- Anexo 3 Publicaciones
- Romero G, Tello A, Méndez I, Torner C. Auditory Brainstem Responses as a Clinical Evaluation Tool In Children After Perinatal Encephalopathy. International Journal of Pediatric otorhinolaringology. Aceptado para publicación. 2007.
- Romero Gabriela, Méndez Ignacio, Tello Armando, Torner Carlos. Daño Neurológico secundario a hipoxia isquemia perinatal. Archivos de Neurociencias. 2004(3):143-150.

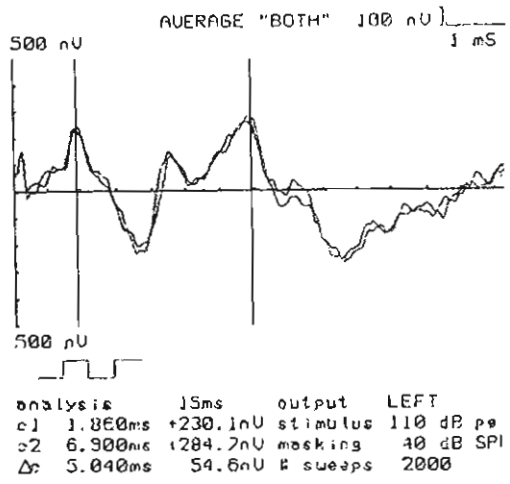
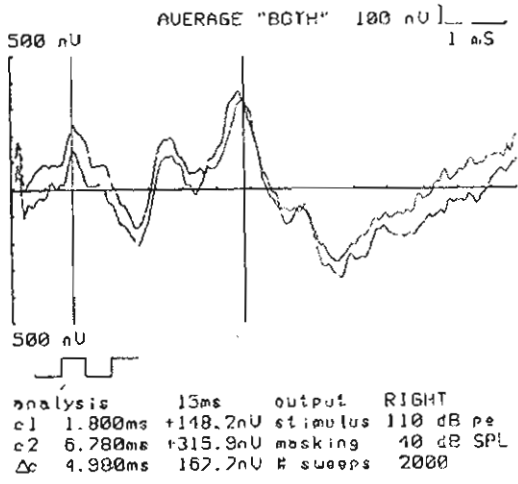
Respuesta evocada auditiva en un niño de 6 meses de edad con EP.



analysis 15ms output RIGHT
c1 1.740ms +390.0nV stimulus 110 dB pe
c2 6.300ms +319.8nV masking 50 dB SPL
 Δc 4.560ms 70.2nV # sweeps 2000



Respuesta evocada auditiva de tallo cerebral en un niño de 12 meses de edad con EP.



PERFILES FUNCIONALES CON POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DE TALLO CEREBRAL EN EL PRIMER AÑO DE VIDA EN NIÑOS DE TÉRMINO CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO ISQUÉMICA PERINATAL

Gabriela Romero^{1,4}, Ignacio Méndez², Armando Tello³, Carlos Torner¹.

1-Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco, México, D.F.

2-Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y Sistemas, UNAM, México, D.F. 3.- Servicio de Neurofisiología, Hospital Español, México, D.F. 4.- Doctorado en Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, México, D.F.

Introducción. La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHIp) es causa frecuente de daño neurológico en la etapa perinatal y puede originar diversas secuelas durante el desarrollo. Los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) son útiles para identificar alteraciones auditivas y neurológicas en estos pacientes. **Objetivo.** Identificar las diferencias en los PEATC entre niños con EHIp y sanos, buscando perfiles funcionales en aquellos niños con EHIp que tienen mayor riesgo de presentar secuelas del desarrollo. **Pacientes y métodos.** Se realizaron PEATC en 58 niños con EHIp y en 76 niños sanos, entre uno y doce meses de vida. Se estudiaron: latencias y amplitudes de las ondas I, II, III, y V, y la duración de los intervalos I-III, III-V, y I-V. Se analizaron mediante análisis de varianza y análisis de conglomerados de Ward. **Resultados.** En el grupo con EHIp se observaron latencias de mayor duración en las ondas I, II, V y de los intervalos I-III y III-V, comparadas con los valores de los niños sanos. Las amplitudes también fueron mayores en las ondas III y V. El análisis de conglomerados mostró tres perfiles funcionales: Perfil 1 en niños con respuesta "rápida", perfil 2 en niños con respuesta "intermedia", y perfil 3 en niños con respuesta "lenta". El perfil 3 "lento" fue exclusivo de niños con EHIp. **Conclusiones.** El análisis de los PEATC con el método de conglomerados permite encontrar perfiles neurofisiológicos, y ayuda a clasificar a los niños con mayor riesgo de secuelas.

Asociación de Investigación Pediátrica

C Reunión Reglamentaria

Junio 2005, Hacienda Vista Hermosa, Morelos.

gía y oftalmología. Predominaron los tratamientos quirúrgicos, seguimientos de terapia física, rehabilitación dental y farmacológico para crisis convulsivas. Todos los casos tuvieron tamiz metabólico.

CONCLUSIÓN: El total de casos de MPS representa 0.05% de la consultoría otorgada por nuestro hospital en dicho periodo. La mayor parte correspondió a MPS I, seguida de MPS III, MPS IV y MPS II. Las dos indicaciones más solicitadas fueron genética (25%) y neurología (25%) cuando el retraso mental y el retraso en el desarrollo psicomotor la tercera manifestación más frecuente en estos pacientes.

CONCLUSIONES: Las MPS son enfermedades poco frecuentes que requieren manejo multidisciplinario en instituciones médicas de alto nivel donde los pacientes puedan ser estudiados y tratados de manera integral. Actualmente la terapia de reemplazo enzimático, el trasplante de hígado materno, el diagnóstico molecular y el manejo multidisciplinario ofrecen un mejor pronóstico.

2 CALIDAD DE VIDA Y PRONÓSTICO FUNCIONAL A LARGO PLAZO EN PACIENTES JÓVENES CON INFARTO CEREBRAL: COMPARACIÓN ENTRE ETIOLOGÍAS

LLEJA J, ARAUZ A, MADER C, ARROYO J.
IN

INTRODUCCIÓN: Los infartos cerebrales en pacientes jóvenes tienen una etiología particular y presentan una especial problemática en términos de discapacidad a largo plazo.

OBJETIVO: Evaluar la calidad de vida y pronóstico a largo plazo de un grupo de pacientes menores de 45 años con infarto cerebral e identificar las causas que se asocian con peor pronóstico.

MÉTODOS: Se incluyeron pacientes menores de 45 años con diagnóstico confirmado de infarto cerebral. Para el mecanismo de producción de infarto se utilizó la clasificación de TOAST y se investigó de acuerdo al protocolo de estudio establecido. Para el estado funcional se utilizó la escala modificada de Rankin (emR) y el índice de Barthel (IB). La calidad de vida se evaluó a través de la Short Form-36 (SF-36). Se definió como buen pronóstico al emR de 0-2, IB a 70. Se buscó la asociación entre calidad de vida y pronóstico con las distintas etiologías y los distintos factores de riesgo.

RESULTADOS: Se incluyeron 192 pacientes, seguidos por un periodo de 1 a 5 años. La etiología más común fue disección arterial (28%), cardioembolismo (20%), estado procoagulante (15%), aterosclerosis (10%) e idiopático (27%). Los factores de riesgo fueron similares entre los grupos con disección y otras etiologías. Las escalas de calidad de vida fueron similares entre las distintas etiologías, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. La mayor proporción de pacientes con buen pronóstico se dio en el infarto lacunar (65%), seguido del cardioembolismo (62%), aterosclerosis de grandes vasos (56%), hipercoagulabilidad (48%) y disección arterial (43%) pero la diferencia no fue significativa entre los grupos.

CONCLUSIÓN: El estudio demuestra que el pronóstico y medidas de calidad de vida son similares y tienden a ser buenos entre pacientes jóvenes con infarto cerebral independientemente de la causa.

13 POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DE TALLO CEREBRAL EN NIÑOS LACTANTES CON ANTECEDENTE DE ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO ISQUÉMICA NEONATAL

ROMERO GABRIELA,^{1,2} MÉNDEZ IGNACIO,³ TELLO ARMANDO,⁴ TORNER CARLOS¹
¹ UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO, MÉXICO, D.F. ²
³ LABORATORIO DE NEURODESARROLLO, INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA-UAM-X.
⁴ INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATEMÁTICAS APLICADAS Y SISTEMAS, UNAM,
MÉXICO, D.F. ⁵ SERVICIO DE NEUROFISIOLOGÍA, HOSPITAL ESPAÑOL, MÉXICO, D.F.

INTRODUCCIÓN: La encefalopatía hipóxica isquémica neonatal es una de las causas más importantes de la presencia de secuelas de desarrollo, parálisis cerebral, deficiencia mental, retraso en el desarrollo de problemas de lenguaje y aprendizaje.

OBJETIVO: Identificar diferencias en los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) entre niños lactantes con encefalopatía hipóxica isquémica (EH) y sanos, para perfilar funcionalmente a los niños que tienen mayor riesgo de presentar secuelas del desarrollo.

MÉTODOS: Se realizaron PEATC en 36 niños con EH y 36 sanos, entre uno y doce meses de vida. Obteniéndose latencias y amplitudes de las ondas I, II, III, y V, así como duración de los intervalos I-III, III-V y I-V. Las diferencias entre grupos se probaron con análisis de varianza y análisis de conglomerados.

RESULTADOS: En el grupo con EH se observaron latencias de mayor duración en las ondas I, II, III, V, el intervalo III-V y mayor amplitud de la onda V, siendo estadísticamente diferentes de los valores de los niños sanos. El análisis con conglomerados demostró tres perfiles funcionales en los niños: respuesta "rápida", respuesta "intermedia" y respuesta "lenta". La respuesta "lenta" fue exclusiva de los niños con EH.

DISCUSIÓN: Los niños lactantes con antecedente de EH presentan latencias prolongadas y mayores amplitudes en los PEATC con respecto a los niños sanos. Se observa compromiso tanto en porciones periféricas como en el de tallo cerebral.

CONCLUSIONES: Los perfiles neurofisiológicos ayudan a clasificar a los niños evidenciando los procesos funcionales alterados en etapas tempranas de desarrollo.

14 ENCEFALITIS DE RASMUSSEN: PRESENTACIÓN CLÍNICA, NEUROFISIOLÓGICA POR IMAGEN DE 9 CASOS

LIZAMA FLORES RAFAEL, MUÑOZ MONTUFAR JUAN,
RUIZ GARCÍA MATILDE, HERNÁNDEZ ANTÚNEZ GLORÍA, RIDAURA SANZ C
INP

AGE AND SEX DIFFERENCES IN BRAINSTEM AUDITORY EVOKED POTENTIALS IN THE FIRST YEAR OF LIFE IN INFANTILE POPULATION WITH PERINATAL ENCEPHALOPATHY.

Romero Esquiliano Gabriela¹, Méndez Ramírez Ignacio², Tello Valdés Armando³, Torner Aguilar Carlos¹.

1. Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco. 2. Instituto de Investigación en Matemáticas Aplicadas y Sistemas, UNAM. 3. Servicio de Neurofisiología Clínica, Hospital Español. México, D.F.

Abstract.

Objective. Brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) were used to know the differences in the auditory function, for age and sex, in children with and without perinatal encephalopathy (PE), secondary to hypoxia-ischemia, hemorrhage, or hiperbilirrubinemia.

Material and method. 65 children with PE and 69 healthy children were studied. The latencies of the waves I, II, N1, III, V, and N2 were measured, as well as the interpeak latency (IPL) I-III, III-V, I-V and the amplitudes of the waves I, III and V, in children in the first year of the life

Results. For sex; the healthy children presented significant differences with the girls for the waves V and N2; the children with PE presented significant differences for the waves V and N2 and interval I-V between men and women. For age groups: the healthy children presented significant differences as the age advances, for the waves III, V, IPL I-III and width of the wave III. For the children with PE, the dependent differences of the age were for the wave II, N1, III, N2 and IPL I-III. Significant difference was demonstrated, for PE type, with the width of the wave III and for the severity of the PE with the IPL I-III. The differences among groups (PE-healthy) they were presented for the waves V, N2 and IPL I-V.

Conclusions. The presence, type and severity the PE modify the BAEPs, mainly at level of the superior olives and of the lateral lemniscus and as well as the times of conduction among these nuclei. The differences between men and women were also influenced by the EP.

BRAINSTEM AUDITORY EVOKED POTENTIALS IN ENCEPHALOPATHIC CHILDRENS' FIRST YEARS

G. Romero, I. Méndez, A. Tello, C. Torner
(Mexico City, DF, Mexico)

Introduction: Auditory brainstem evoked potentials (BAEPs) were used to characterize children with perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy (PHIE). This entity is the most frequently seen brain damage and produces sequels in development.

Objective: To evaluate the impact of PHIE on several neurological variables during the first year of life.

Methods: There were 135 subjects with PHIE and 77 healthy (control) subjects tested. The latencies I, II, N1, III, V, N2; intervals I-III, III-V, I-V and amplitudes I, III, and V at 3, 6, and 12 months old.

Results: The absolute and interpeak latencies of BAEPs decreased with age. Comparing diseased and control groups, there were significant differences for waves I, II, N1, V, and N2, intervals III-V, and amplitudes III and V ($p < 0.05$). The PHIE group had long absolute latencies and low amplitudes. By cluster analysis four groups were formed: 1) Short waves and intervals with large amplitudes; 2) Intermediate wave intervals and amplitudes; 3) Large waves and intervals and small amplitudes; 4) Large waves and intervals. In a cross classification table, groups 1 and 2 were associated with controls, and groups 3 and 4 with PHIE ($p < 0.002$ in Chi squared test).

Conclusions: The BAEPs are of utility in early ages since they are related to function and maturity of neural axes and several nuclei, thus signaling organization of the central nervous system if neurological damage should occur.

378

SPARSE MULTIFOCAL STIMULI FOR THE DETECTION OF MULTIPLE SCLEROSIS

R. Ruseckaite, T. Maddess
(Canberra, ACT, Australia)

Introduction and Objective: The authors investigated whether multifocal visual evoked potentials (VEPs), obtained in response to temporally sparse stimuli, are a useful tool to diagnose multiple sclerosis (MS).

Methods: The study group contained 50 MS subjects (26 with optic neuritis) and 19 normal subjects. Our objective was to determine how MS multifocal VEP differed from normal study group data. VEPs were recorded in a dichoptic viewing condition for four degrees of temporal sparseness (binary, intermediate, sparse, and pattern pulse). The dichoptic multifocal stimulus contained 8 regions for each eye. Each region contained M-scaled checkerboard patterns. Stimulus duration was 40 seconds, and 8 repeats were obtained in randomized trials of the different conditions. Responses were processed by means

of multivariate regression analysis and singular value decomposition. Sensitivity and specificity were assessed using discriminant analysis. All subjects were tested with the C20 program of the Frequency Doubling Technology Perimeter as well.

Results: The authors found that responses were significantly smaller for the MS study group. They were also more "delayed" (by approximately 40 ms) than the data from normal subjects, and comprised different waveforms. The principal component analysis composition suggested that in normal subjects all responses could be thought of as the sum of a retinal component and a more transient, putative cortical response.

Conclusions: Using a combination of response amplitude and implicit time measures, sensitivities and specificities over 90% were obtained for the optic neuritis group. Region-specific delays indicative of localized optic nerve damage were found. Sparser stimuli produced responses having larger amplitudes and delays.

379

CORTICAL OSCILLATIONS TO VISUAL MOTION STIMULI IN PHOTOSENSITIVE EPILEPSY

E. Mervaala, P. Nokelainen, A. Pääkkönen, R. Riikonen
(Kuopio, Finland)

Introduction: Photoparoxysmal electroencephalogram (EEG) responses in photosensitive epilepsy (PSE) are commonly induced by large and rapid changes of luminance. Recently, lack of cortical contrast gain control has been demonstrated in PSE.¹ Visual evoked potentials (VEPs) were studied for rapid changes in visual attributes other than luminance in a PSE patient before and while on sodium valproate and seizure-free.

Objectives and Methods: A 14-year-old drug-naive girl with PSE and six healthy control subjects were studied. VEPs were recorded in response to (1) onset of coherent rotation in a field of moving random dots, (2) isoluminant reversal of color (red-green) of a square covering the central visual field, and (3) checkerboard reversal.

Results: In the patient with PSE, responses to coherent rotation onset showed much larger amplitudes of all the components than in control subjects. The most prominent feature was a large-amplitude (17 μ V), late (500-800 ms) cortical oscillation, which was not seen with control subjects. With medication, the early responses reduced 40% and the late oscillation abolished. Isoluminant chromatic stimuli produced responses with prominent (15 μ V peak-to-peak) P100 and N180 components—more than four times larger than in control subjects. With medication, this amplitude reduced to 7 μ V. Checkerboard reversal VEPs were similar to control subjects and remained unchanged with medication.

Conclusions: A drug-naive patient with PSE is described with a lack of cortical gain control especially in the

Daño neurológico secundario a hipoxia isquemia perinatal

Gabriela Romero-Esquiliano, Ignacio Méndez-Ramírez, Armando Tello-Valdés,
Carlos A. Torner-Aguilar

RESUMEN

En este trabajo se revisan los eventos relacionados a la presencia de alteración hipóxico-isquémica en el periodo perinatal, tales como, la condición al nacimiento, el bajo peso al nacimiento, la etapa de maduración del sistema nervioso central (SNC), la extensión y/o duración del evento, además de la presencia de enfermedades concomitantes: neuroinfecciones, desnutrición, pobre estimulación ambiental, alteraciones metabólicas, tóxicos, entre otros, son factores que confluyen y condicionan el daño neurológico subsiguiente constituyendo combinaciones de riesgos que determinan la presencia y severidad de las alteraciones. Con esto, se esclarece la perspectiva de que el daño neurológico secundario a la hipoxia-isquemia es un proceso que puede derivar en la manifestación de secuelas neurológicas, tales como: parálisis cerebral, deficiencia mental, alteraciones sensoriales auditivas o visuales, crisis convulsivas, entre otras.

Palabras clave: asfixia perinatal, encefalopatía, hipoxia- isquemia, daño neurológico.

NEUROLOGICAL DAMAGE DUE TO PERINATAL ISQUEMIA

ABSTRACT

This work review the events related to the presence of hypoxic and ischemic disorders in the perinatal period, such as: the condition at birth, the birth weight, the maturational stage of the central nervous system (SNC), the extension and duration of the injury, the presence of accompany illnesses, neuroinfection, malnutrition,

poor environmental stimulation, metabolic derangements, toxic alterations, among other. These are factors that may converge constituting combinations of risks that may induces the presence and severity of the subsequent neurological damage. With this perspective, the secondary neurological damage to the hypoxic-ischemic is clarified as a process that can derive in the manifestation of neurological sequels, such as, cerebral paralysis, mental deficiency, auditory or visual sensorial alterations, and seizures, among other.

Key words: neurological damage, neurological outcome, perinatal hypoxic-ischemic, neurological sequels.

El daño neurológico perinatal es considerado como la lesión del cerebro que altera la integridad estructural y funcional del sistema nervioso en desarrollo secundario a un evento perinatal. En él se incluye la encefalopatía perinatal, que es un proceso con perfiles neuropatológicos y clínicos que condicionan deficiencias neurológicas severas no progresivas¹. Representa causa frecuente de secuelas neurológicas tales como: parálisis cerebral, retardo mental, epilepsia, alteraciones sensoriales y trastornos del aprendizaje en preescolares, entre otras².

La existencia de diversos eventos que contribuyen a la presencia de alteraciones del desarrollo es bien conocido y establecido en la literatura, entre ellos la condición en la que nace el neonato de término

Recibido: 31 mayo 2004. Aceptado: 7 junio 2004.

Departamento de atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco. Correspondencia: Gabriela Romero-Esquiliano. Calz. del Hueso 1100. Col. Villa Quietud. 14960. México, D.F. E-mail: gromero@cueyatl.uam.mx

(entre 37 y 42 semanas de gestación) o pretérmino (menor a 37 semanas de gestación), además de la presencia de diversas enfermedades en las etapas pre, trans o posnatal inmediata. Son algunos de los factores considerados como de riesgo para diferentes enfermedades, entre ellas la encefalopatía y su consecuencia el daño neurológico¹⁻⁷.

Dentro de las causas conocidas que pueden determinar el daño neurológico se encuentran la hemorragia peri e intraventricular, las encefalopatías hipóxico-isquémicas y metabólicas, la hiperbilirrubinemia, las neuroinfecciones, las anomalías cerebrales y las crisis convulsivas neonatales^{2,5}.

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) se considera la causa más frecuente de daño neurológico^{1,2,4}, ha sido definida como el síndrome que presenta el recién nacido secundario a la hipoxia o isquemia, debido a la disminución del oxígeno y el flujo sanguíneo en el sistema nervioso central. Este síndrome cursa con alteración de las funciones neurológicas en los primeros días de vida, con dificultad para iniciar y mantener la respiración, con depresión del tono muscular y de los reflejos, con estados anormales de la conciencia, y en algunos casos, la presencia de convulsiones. Esta definición se sustenta en los signos que manifiesta el recién nacido, que son usualmente registrados y comparados en los diferentes grupos de riesgo, sin deducir los mecanismos etiológicos a través de los cuales se presenta⁸.

EPIDEMIOLOGÍA

La EHI representa la causa más frecuente de padecimientos neurológicos en el período posnatal temprano, es origen de secuelas neurológicas a corto, mediano y largo plazo, tales como: retraso psicomotor, sordera, ceguera, parálisis cerebral, crisis convulsivas, trastornos de conducta y aprendizaje, entre otras^{8,9}.

Se estima en diversos países que entre el 2 y 4 de cada 1,000 recién nacidos de término sufren asfisia antes o durante el parto. Aproximadamente entre el 15 y el 20% de ellos fallecen en el período neonatal (cifra que alcanza el 60% en prematuros). De los que sobreviven, el 25% presenta déficit neurológico. La incidencia de encefalopatías del recién nacido en diversos estudios epidemiológicos de la neurología neonatal reportan entre 1.9 y 3.8 en 1,000 nacidos vivos^{5,10}.

Estos estudios evalúan la presencia de encefalopatía del recién nacido, no solo por interés intrínseco, sino como indicador cualitativo de la evolución del

embarazo y del parto, que con frecuencia es referenciado como un índice pronóstico a largo plazo de la presencia de secuelas^{10,11}.

En México la existencia de datos epidemiológicos que permitan conocer la dimensión del problema son escasos. En el Instituto Mexicano del Seguro Social, González, *et al* (1985)⁴ reportaron la incidencia de EHI de 14.6 por cada 1,000 recién nacidos vivos, con una letalidad del 8.5% y un índice de secuelas de 3.6%.

El XII censo de población del año 2000 en México, reporta datos generales que permiten inferir la magnitud de la EHI, se reportaron 2,098,212 recién nacidos vivos; ciertas afecciones originadas en el período perinatal fueron referidas como la 6ª causa de egreso hospitalario en el rubro morbilidad hospitalaria, representando el 4.4 % por entidad federativa, las relacionadas con el embarazo, parto y puerperio representaron el 33.9% de la morbilidad hospitalaria total. El porcentaje de defunciones en menores de un año relacionadas con ciertas afecciones originadas en el período perinatal para este mismo año fue de 50.2% y las infecciones respiratorias agudas del 2.4%¹².

Las estadísticas de egresos hospitalarios del sector público del 2002, hacen referencia a datos de morbilidad y mortalidad de los principales representantes del sector salud (Secretaría de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Instituto de Seguridad y Servicios para los trabajadores del Estado, Petróleos Mexicanos, SEDENA, Secretaría de Marina)¹³. En el rubro clasificado como afección principal (morbilidad), las referidas a ciertas afecciones relacionadas con el período perinatal, presentaron en promedio una tasa de 207.8/100,000 habitantes en hombres y de 159/100,000 habitantes en mujeres, representando el 7.9 % y 2.9% respectivamente del total de la morbilidad hospitalaria en México. La dificultad respiratoria del recién nacido y otros trastornos respiratorios originados en el período perinatal representaron el porcentaje más alto de la morbilidad, todos ellos cursaron quizá con algún grado de encefalopatía principalmente hipóxico-isquémica. Con relación a la causa básica de mortalidad según causa de defunción por grupos de edad en el sector público, ciertas afecciones relacionadas con el período perinatal representaron el 33 % (12,743 casos de ambos sexos), el 100% de ellas ocurridas en menores de un año. Del total de 99,489 niños que presentaron la morbilidad, murieron el 12.8%, mientras que el resto (89,746 niños) sobrevivió y constituye el grupo de riesgo de presentar daño neurológico, y durante su desarrollo diversos tipos y severidades de secuelas neurológicas.

El porcentaje de discapacidad general nacional en el 2002 fue de 1,84 %, de un poco más de cien millones de habitantes¹³.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año hay cuatro millones de niños recién nacidos que presentan asfixia de los cuales 800,000 desarrollarán secuelas neurológicas y un número similar fallecerán como consecuencia de estos eventos¹⁴.

Estudios como el de Iriondo M.¹⁵, señalan que alrededor del 40% de los neonatos con asfixia presentan diversos grados de EHI originándose el 90 % de las lesiones cerebrales antes o durante el parto, la incidencia es de 6/1000 recién nacidos a término, presentando a la asfixia como la 5ª causa de muerte neonatal. Se ha descrito que entre el 3 y 13 % de todos los niños con secuela estructurada tuvieron signos de sufrimiento fetal durante el parto, situación que podría ser prevenible en diferentes formas. Ruiz-Extremera, et al⁶, reportan que en la última década la prematuridad es una de las causas de patología neurosensorial severa, afectando entre el 10 y 15 % de los neonatos de bajo peso, 13% de neonatos prematuros de bajo peso tendrán parálisis cerebral. Mientras que en el grupo de término nacidos con asfixia y presentan datos de encefalopatía moderada 5% morirá y 20 % presentará secuelas severas; cuando la encefalopatía es severa, el riesgo de morir es de 27-60% y el de desarrollo de secuelas es entre el 50 y 100%. Reportando que en España la incidencia de secuela neurológica atribuida a la hipoxia isquemia es de 16.5% y de parálisis cerebral es de 2.6%⁶.

En Estados Unidos de Norteamérica aproximadamente 50,000 niños nacen al año con un peso menor a los 1,500 g, debido a los avances tecnológicos de las unidades de cuidados intensivos, el 85% de ellos sobreviven, pero entre el 5 y el 15% presentan déficit motores mayores de tipo espástico agrupados bajo el rubro de parálisis cerebral y entre un 25 y 50% presentan alteraciones del desarrollo menos evidentes que involucran no sólo el movimiento sino la cognición y la conducta⁷. Otras autoras reportan entre 5 y 15% la presencia de alteraciones del desarrollo en niños secundarias a daño perinatal^{9,10}.

EL RIESGO DE PRESENTAR DAÑO NEUROLÓGICO

Entre los factores biológicos conocidos que contribuyen a la presencia de daño se encuentran enfermedades de la madre como toxemia, diabetes, infecciones durante el embarazo, enfermedades isquémicas, drogadicción, entre otras; en el feto: placenta previa, colapso del cordón, polihidramnios, fetos múltiples; en el recién nacido: la insuficiencia respiratoria por apneas prolongadas y repetidas, enfermedad por membrana hialina, cardiopatías congénitas cianóticas o persistencia de circulación fetal, sepsis con colapso cardiovascular secundario y asfixia al nacimiento. En el RN a término, la asfixia intrauterina e intraparto es la responsable del 80 al 90% del síndrome hipóxico-isquémico^{3,11,16,17}. En la tabla 1, se listan algunos de los factores asociados con la presencia del daño neurológico en diversos estudios.

Enfermedades crónicas de la madre
Resultado obstétrico previo no satisfactorio
Embarazo inducido* Sospecha de retardo en el crecimiento intrauterino*
Duración del embarazo
Infecciones urinarias de la madre*
Hemorragia antes del parto (después 20 semana *)
Toxemia*
Preeclampsia
Aumento de alfa-fetoproteína

Oligodramnios*

Ruptura prematura o prolongada* de membranas
Inducción del parto*
Duración del parto*

Anestesia epidural*

Hemorragia intraparto*

Prematuridad*

Posmadurez* Trauma al nacimiento*
Presentación pélvica*

Meconio

Alteraciones en la frecuencia cardíaca*
Apgar I < 6*
Temperatura corporal < 36*

Necesidad resucitación inmediata*

Duración de la hospitalización* Riesgos sociales*

*Factores presentes con asociación estadística significativa en casos con daño cerebral, parálisis cerebral o desarrollo cognitivo alterado. Undahl, 1988; HUI, 1989; Weisglas-Kuperus, 1993; Gaffney, 1994; Ruiz-Extremera 2001.

Tabla 1. Factores de riesgo relacionados con la presencia del daño neurológico.

Los factores de riesgo social también contribuyen en forma importante para la presencia de alteraciones o secuelas del desarrollo y al aparecer en forma conjunta con los factores de riesgos biológicos aumentan la probabilidad de presentar daño, secuela o invalidez. Se han utilizado diversos indicadores del llamado riesgo social o desventaja social como la condición ocupacional de la familia, el nivel escolar de la madre, la economía familiar, el contexto étnico y la estimulación en el hogar. Desconociéndose en forma clara el peso que tienen estos factores tanto para la presencia y severidad del daño como para la secuela neurológica^{18,19}.

Diversos autores^{3,8,10,20,21}, han señalado la asociación entre la presencia de factores de riesgo y la presencia de secuelas (parálisis cerebral y retraso mental) a largo plazo, determinando los diferentes estadios que van del daño a la secuela como parte de un mismo proceso, el riesgo de presentación del daño o la secuela aumenta si los factores que se presentan son múltiples en un momento dado. Existen diversos indicadores para reconocer tanto los factores de riesgo, como la presencia del daño, su severidad y/o el diagnóstico de las secuelas, estos indicadores han sido determinados y utilizados en la práctica clínica,

como ejemplo, para el caso de la encefalopatía hipóxico-isquémica: la presencia de acidemia mixta o metabólica, Apgar de 0 a 3 en los primeros cinco minutos, presencia de convulsiones, coma o hipotonía y alteraciones en diversos sistemas (gástrico, pulmonar, renal, hemático, etc.); sin embargo, al no considerarse como un proceso secuencial, se obtienen datos aislados que no siempre reflejan la complejidad del proceso, limitando la identificación de los factores causales y/o el diagnóstico oportuno.

DAÑO NEUROLÓGICO

En la etapa perinatal, existe vulnerabilidad del cerebro a los diferentes factores tanto biológicos como ambientales que interfieren con el desarrollo normal de las estructuras y la organización de sus funciones, que pueden interrumpir la secuencia de eventos propios del desarrollo y determinar la presencia de una alteración neurológica de diversas severidades y diferentes expresiones^{7,22}.

La vulnerabilidad intrínseca de sistemas y tipos de células específicas en el cerebro en desarrollo, determinan el patrón final de daño y alteración funcional. Los procesos de desarrollo susceptibles son: la organización cerebral que se inicia a partir del 5° mes de gestación hasta años después del nacimiento, y la mielinización caracterizada por la adquisición de mielina altamente especializada alrededor de los axones, proceso acelerado después del nacimiento que progresa de lo posterior a lo anterior en el sistema sensorial y en el sistema motor de lo proximal a lo distal. Los eventos principales, periodos críticos y alteraciones subsecuentes se encuentran sintetizados en la tabla 2²³. La encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal (EHI), presenta un conjunto de manifestaciones clínicas y neuropatológicas que ocurren en el RN tras un episodio de asfixia, siendo necesario diferenciar con claridad la asfixia de la encefalopatía, dado que fisiopatológicamente son diferentes, aunque sean eventos secuenciales: la asfixia es causa, mientras que la encefalopatía es efecto; sin embargo, no siempre la asfixia produce EHI, ni en todas las lesiones se encuentra el factor asfixia¹⁰. El entendimiento de los mecanismos subyacentes al daño cerebral por hipoxia isquemia han avanzado con rapidez en los últimos años⁷. Entre los mecanismos para la producción de la alteración neurológica, la deficiencia en la oxigenación del tejido es el factor más importante, el déficit de oxigenación puede ocurrir por hipoxemia (disminución del oxígeno a nivel sanguíneo), o por isquemia (disminución de la perfu-

<i>Eventos principales</i>	<i>Periodo crítico</i>	<i>Alteraciones principales asociadas</i>
Organización		
Laminación y orientación de las capas de neuronas corticales	Periodo perinatal	Retardo mental con o sin convulsiones. Autismo infantil
Crecimiento de neuritas, ramificaciones dendríticas y axonales. Sinaptogénesis		Síndrome de Down
Muerte celular selectiva, proceso de eliminación neuronal y de sinapsis		Distrofia muscular de Duchene
Proliferación glial y diferenciación		Alteraciones familiares de desarrollo axonal Mopata necrotizante Ausencia congénita de fibras corticales Diversas alteraciones asociadas
Mielinización		
Proliferación de oligodendroglia	El periodo de	Hipoplasia de la materia blanca cerebral
Diferenciación de la proliferación de oligodendroglia y alineamiento de la cubierta de mielina	mielinización humano es largo inicia en el 2do trimestre del embarazo y continua hasta la vida adulta	Amino y acidopatías orgánicas Leucomalacia para ventricular Hipoplasia congénita Desnutrición posnatal

Volpe, 1991

Tabla 2. Eventos principales, periodos críticos y alteraciones subsecuentes asociados a la vulnerabilidad del cerebro en desarrollo.

sión sanguínea en el tejido), quizá, ambas ocurren simultáneamente o en secuencia. La asfixia es referida a la dificultad en el intercambio de gases, la cual puede ocurrir no sólo por la deficiencia de oxígeno en la sangre, sino también por un exceso de bióxido de carbono^{24,25}.

La asfixia provoca cambios fisiológicos y bioquímicos que contribuyen al efecto alterado sobre el SNC del recién nacido, siendo los principales: la alteración del flujo sanguíneo y la liberación de aminoácidos que tienen funciones de neurotransmisores excitatorios, tales como los ácidos glutámico y aspártico. La excitotoxicidad (muerte neuronal y de otras células), es causada por la sobre-estimulación excitatoria, principalmente por el glutamato, quien juega un papel crítico en el proceso de daño. Células de diversos circuitos neuronales así como ciertas poblaciones de células gliales, y la oligodendroglia periventricular inmadura, pueden morir por la activación de la excitotoxicidad en la EHI, este proceso se ha asociado a la presencia de algunos tipos de síndromes clínicos neurológicos o secuelas neurológicas, así como a algunas formas de parálisis cerebral²⁶.

Otro de los efectos adversos en estas condiciones es la aceleración del metabolismo cerebral, los niveles de glucosa cerebral disminuyen rápidamente, en casos severos se produce daño irreversible al tejido y se acelera el consumo de glucosa, derivado del aumento de la glicólisis y en la producción de lactato, disminución en la concentración de intermediarios del ciclo del ácido tricarboxílico y disminución en la producción de ATP y fosfocreatina^{1,29}.

La hipocapnia (exceso de bióxido de carbono), es otro de los mecanismos de daño, resultado de problemas respiratorios severos, hipertensión pulmonar e hipoxemia severa; tiene efectos neurológicos importantes que condicionan daño cerebral principalmente en neonatos. El proceso inicia con la presencia de alcalosis del líquido cefalorraquídeo, disminución del flujo sanguíneo cerebral, y menor perfusión de oxígeno en el tejido, produciendo un aumento en la excitabilidad cortical con liberación de excitoxinas como glutamato y la presencia de hiperemia.

Los daños relacionados con este proceso son encefalopatía multiquistica, necrosis pontosubicular e infarto cerebral²⁷.

Un acompañante del daño cerebral resultante de la EHI es el edema cerebral. Las hipodensidades vistas en los estudios de neuroimagen como la tomografía axial computarizada (TAC), reflejan áreas de edema cerebral las cuales son presumiblemente áreas de infarto isquémico. La asociación entre necrosis neuronal selectiva, infarto y reblandecimiento cerebral, no esta totalmente clara, ni si la presencia de edema es producto del daño por EHI severa o es sólo una fase del daño tisular^{1,22}.

Los patrones de daño en el SNC son la necrosis neuronal selectiva, el *status marmoratus*, las alteraciones parasagittales, el daño focal y multifocal, y la leucomalacia paraventricular. Estos patrones son influenciados principalmente por la naturaleza misma de la alteración y por la edad gestacional en el momento del daño^{17,28}.

Se han identificado diversos patrones neuropatológicos de daño por hipoxia-isquemia y sus consecuencias clínicas de acuerdo a la condición al nacimiento:

EN NIÑOS DE TÉRMINO

La necrosis neuronal selectiva. Se caracteriza por daño neuronal en diversas partes del SNC, siendo de todos los componentes celulares del cerebro, las neuronas las que muestran una gran sensibilidad a la privación de oxígeno. La región CA 1 del hipocampo, las capas más profundas de la corteza cerebral y las células cerebelosas de Purkinje son las que con más frecuencia se lesionan. La región bulbar afectada incluye el colículo inferior, los núcleos oculomotor y tróclea, núcleos del nervio facial y trigémino y núcleo motor dorsal del vago²⁹.

Este daño también puede ser observado en el prematuro, en el cual, involucra neuronas del hipocampo, la base del puente y la oliva inferior, a menudo

la necrosis es más pronunciada en las regiones divisorias de la corteza cerebral y en la profundidad de los surcos corticales, reflejando el gran efecto que la isquemia tiene en estas regiones. Clínicamente durante el periodo neonatal, la necrosis neuronal selectiva que involucra los hemisferios cerebrales puede manifestarse por convulsiones y patrones electroencefalográficos de descarga típicos de daño. La alteración de los centros primarios de organización respiratoria en el tallo cerebral, serían presumiblemente los responsables de la apnea y otras alteraciones respiratorias. La hipotonía, el déficit oculomotor, la parálisis facial y la falta de movilidad orofaríngea, son alteraciones que indican daño hemisférico o bulbar, los rasgos crónicos de este daño constituyen el déficit motor estático comúnmente descrito como parálisis cerebral, además del déficit cognitivo y convulsiones^{1,30}.

Status marmoratus. Se presenta en los ganglios basales (caudado, putamen, pálido) y el tálamo. Denota la respuesta celular de necrosis neuronal, gliosis e hipermielinización después de la hipoxiaisquemia. La lesión es mucho más frecuente en niños de término que en prematuros²⁸.

La hipermielinización que afecta las estructuras crea una apariencia jaspeada y sugiere el nombre de la lesión. Existe controversia con respecto a qué es exactamente la hipermielinización dentro de la lesión, las evidencias sugieren que la plétora de astrocitos fibrosos es anormalmente mielinizada y los axones lejanos también pueden ser mielinizados.

Además, los cambios en los ganglios basales son similares pero menos evidentes, a menudo se acompañan de ulgria de la corteza cerebral. Las manifestaciones clínicas del daño incluyen corea, atetosis y distonía¹.

Daño cerebral parasagittal. Representa la lesión isquémica primaria, este daño incluye la necrosis cortical que involucra áreas de materia blanca en una distribución característica, abarcando las áreas parasagittales, las áreas superior y medial de las convexidades, con mayor involucramiento de las regiones parieto-occipitales, más que las regiones anteriores. Esta distribución del daño señala los bordes de las zonas entre las arterias anterior, media y posterior, los campos distales de perfusión son más vulnerables a la disminución de flujo sanguíneo cerebral durante la hipoperfusión, en la asfixia perinatal severa. En estos casos, se observa durante el periodo neonatal una disminución de los movimientos vigorosos en las extremidades, desembocando a largo plazo en cuadriparesia con mayor afección de miembros inferiores^{1,29,30}.

Daño cerebral isquémico focal y multifocal. Este daño ocurre en la distribución vascular, se han identificado infartos cerebrales que ocurren antes del parto. En este caso, las convulsiones sirven con frecuencia como un signo de daño en la etapa neonatal. No obstante, los signos clínicos correspondientes al área de infarto pueden estar ausentes. Existe una predilección de estas lesiones en el territorio de la arteria cerebral media izquierda cosa aún no explicada.

Enfermedades venosas cerebrales también han sido identificadas recientemente en neonatos, asociadas con coagulopatías, asfixia, sepsis, deshidratación y policitemia. Los signos clínicos únicos de alteraciones neonatales son: letargo, convulsiones, o ambas. El resultado a largo plazo del infarto focal arterial es variable, las secuelas más comunes son los déficit motores focales, por lo general la hemiparesia espástica o los déficit cognitivos³⁰.

DAÑO CEREBRAL EN PREMATUROS

La patogénesis de las dos principales lesiones cerebrales que fundamentan las manifestaciones neurológicas subsecuentemente observadas en el niño prematuro, son los infartos hemorrágicos periventriculares, y la leucomalacia paraventricular. Se reporta el aumento en la incidencia de problemas del neurodesarrollo entre niños con dilatación ventricular poshemorrágica, por encefalia y leucomalacia periventricular³¹.

Una de las manifestaciones neurológicas mayores del daño cerebral en el niño prematuro, es el déficit motor de tipo espástico. Consiste primero en cuadriparesia espástica con alteración tanto de extremidades inferiores y superiores, y hemiparesia espástica acompañada comúnmente de déficit intelectual. Otras alteraciones menos severas en la movilidad y cognición se presentan alrededor del 25 al 50% de los sobrevivientes²¹.

Infarto hemorrágico periventricular (Infarto venoso). Hace referencia a la necrosis hemorrágica periventricular de la materia blanca, siempre asimétrica, justo en el ángulo dorsal y lateral externo del ventrículo lateral. Aproximadamente en la mitad de los casos, las lesiones son extensas e incluyen la materia blanca periventricular de las regiones fronto-parieto-occipitales, en la otra mitad, las lesiones son más localizadas²⁷. El 80% de los casos se relaciona con una gran hemorragia intraventricular, por lo regular, las lesiones hemorrágicas del parénquima se describen como una extensión de la hemorragia.

Estas lesiones son distinguibles neuropatológicamente de las secundarias a hemorragia en la leuco-malacia periventricular, la isquemia por lo regular no hemorrágica, y las lesiones simétricas de la materia blanca periventricular del niño prematuro²¹ (tabla 3). A largo plazo, se asocian principalmente con la hemiparesia espástica o la cuadriparesia asimétrica que afecta las extremidades inferiores tanto como superiores, presumiblemente porque el sitio de la lesión afecta fibras descendentes de la corteza motora relacionadas con las extremidades inferiores.

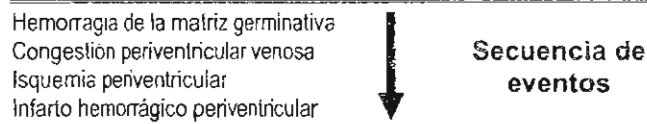


Tabla 3. Secuencia de los eventos relacionados con el daño secundario a la hemorragia de la matriz germinativa.

Leucomalacia periventricular. Representa la lesión isquémica primaria del prematuro, existiendo una necrosis de la sustancia blanca con distribución característica, materia blanca dorsal y lateral del ángulo externo del ventrículo lateral Iniciando en las radiaciones occipitales adyacentes al trigono y los ventrículos laterales y secundariamente a nivel de foramen de Monro³².

Los rasgos patológicos del daño focal y difuso de la LP son distintivos y consisten en necrosis focal periventricular y daño en la materia blanca difusa. La necrosis focal ocurre primariamente y se distribuyen en las zonas finales de larga penetración de las arterias; su principal característica es la pérdida de oligodendrocitos e incremento en la hipertrofia de los astrocitos³³.

La evolución de los cambios celulares inicia entre 6 y 12 horas, con coagulación necrótica de los sitios de la lesión periventricular focal, y lesiones con pérdida de la arquitectura normal y áreas de necrosis^{25,28}. Durante el periodo posnatal inmediato se observa hipotonía, debilidad e las extremidades inferiores, esto sugiere que se involucran las fibras las cuales corren adyacentes a los ventrículos laterales a largo plazo aparece una diplejía espástica en casos severos puede existir una cuadriparesia espástica y daño visual²⁹.

Los hallazgos patológicos más importantes descritos en la literatura son: lesiones macroscópicas en la sustancia gris poco aparentes, edema, reblandecimiento, palidez o congestión. Histológicamente, se encuentra daño neuronal hipóxico con retracción angular y acidofilia. Lo más evidente es la fragmentación nuclear (cariorrexis). A veces las neuronas

aparecen necróticas, y sobre todo en el tálamo, muestran cuerpos basófilos. Existen cuatro patrones anatómicos: 1. Necrosis cortical que abarca la corteza parasagital. 2. Necrosis de los núcleos basales del tálamo, los cuerpos geniculados laterales, núcleos de los pares craneales III, IV, V, VII Y VIII así como en los núcleos del cutaneus. 3. Necrosis diencefálica y rombencefálica. 4. Necrosis pontosubicular; sin embargo, muchas de estas alteraciones se presentan combinadas¹.

CONSECUENCIAS DEL DAÑO NEUROLÓGICO

La causalidad múltiple en los mecanismos de producción del daño neurológico es innegable. Un evento anormal en la etapa perinatal con frecuencia se asocia a otros factores como trauma obstétrico, insuficiencia respiratoria, inmadurez, desnutrición, sepsis o alteraciones metabólicas, se encuentran conjuntamente con la ocurrencia de lesiones transitorias de la sustancia gris y blanca, o lesiones más severas en el SNC¹⁹. La expresión funcional del SNC que se no se encuentra totalmente organizado y mielinizado, hace que los signos clínicos del daño sean inespecíficos o incluso inexistentes en un momento dado del proceso, y los hace evidentes en otro momento.

Sumado al peso que tienen los factores ambientales en interacción con los biológicos, hacen que las expresiones de daño sean variadas y difíciles de seguir en su secuencia hasta la presencia de alteraciones y/o complicaciones. Es indudable que en muchas ocasiones la evolución del daño corresponde a la presencia de secuelas neurológicas de diferentes severidades, pero en otras ocasiones, el SNC a partir de la reorganización nerviosa limita al máximo su manifestación. El conocimiento de los mecanismo fisiopatológicos de este proceso desde los factores de riesgo, morbilidad, daño neurológico y secuela, aun están en plena investigación, y en la practica resultan de extrema complejidad.

González de Dios, et al⁴, sugieren que para una adecuada interpretación de la relación entre el riesgo y la presencia de secuelas es necesario tener en cuenta 1. la vulnerabilidad individual a la lesión hipóxico-isquémica, 2. la presencia del lesiones cerebrales antes del nacimiento y el tiempo de duración de la asfisia, y 3. los factores ambientales o genéticos que puedan determinar un sistema nervioso o cardiovascular menos tolerante al estrés del parto, entre otros.

El conocimiento del proceso entre los factores de riesgo y la presencia de secuelas, buscando predecir el daño neurológico a partir de la morbilidad,

y predecir la secuela a partir del daño, hagenerado la necesidad de buscar indicadores específicos que permitan inferir cual va a ser la evolución a largo plazo. Diversos indicadores bioquímicos, neuroimágenes, neurofisiológicos, indicadores de desarrollo y clínico neurológicos, han sido utilizados en diversas investigaciones en la búsqueda de alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y pronóstico del proceso riesgo-secuela^{3,19,33-37}.

La secuencia de eventos que ocurren en el proceso que va de la presencia de riesgo al desarrollo de secuelas, se resume en la figura 1.

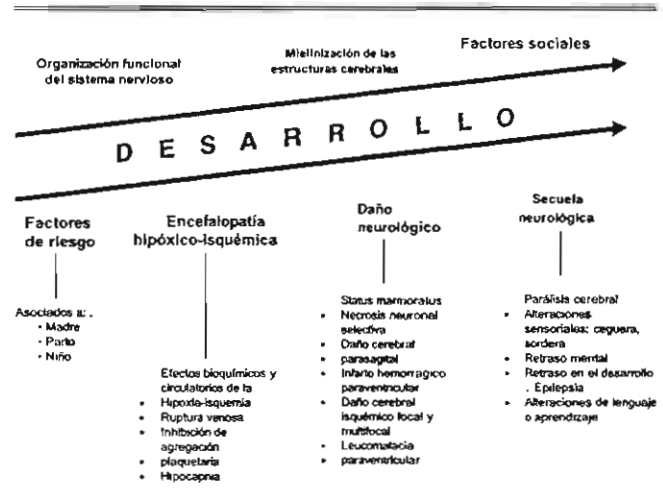


Figura 1. La figura resume esquemáticamente los factores que se analizan en el texto, con énfasis en un proceso evolutivo representado por el desarrollo. Secuencia de eventos que van del riesgo a la secuela se muestran en la parte inferior. Los principales factores en cada evento secuencial se enlistan abajo.

CONCLUSIONES

La información en la literatura especializada en relación a la presencia de la hipoxia-isquemia durante la etapa perinatal, ha permitido ir identificando la cascada de eventos del proceso que inicia desde el riesgo del evento hipóxico-isquémico, la presencia, duración, severidad e implicaciones del evento, así como sus consecuencias a mediano y largo plazo. Desde luego, la mayor complicación es la muerte del niño en las primeras horas posteriores a la hipoxia-isquemia; no obstante, cuando el organismo logra la homeostasis necesaria para sobrevivir a esta etapa, se encuentra una diversidad de posibilidades para que el sistema se reorganice y logre un equilibrio, aunque muchas veces deficiente e inestable, pero que mantiene a los sistemas del organismo, es ahí cuando se expresan las diferentes lesiones con diversas severidades, y la presencia de secuelas mediatas e inmediatas.

RECONOCIMIENTOS

Este trabajo forma parte del trabajo de doctorado de Gabriela Romero Esquiliano. Doctorada en Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma Metropolitana -Xochimilco.

REFERENCIAS

1. Volpe J. Perinatal Hypoxic-Ischemic. In *Neurology of the Newborn*. Saunders 40 Ed. 2000;265-318.
2. Freeman IM. President of Committee of National Institute of Health. Report on causes of mental retardation and cerebral palsy. Special Article. *Pediatrics* 1985;76:457-8.
3. Stanley F, Alberman E. Birthweight Gestational age and cerebral Palsies. No. 87. *Oxford Blackwell Scientific Pub. Ltd* 1984.
4. González de Dios J, Moya M. Asfixia perinatal, encefalopatía hipóxico-isquémica y secuelas neurológicas en recién nacidos a término: estudio epidemiológico (1). *Rev Neurol (Barc)* 1996; 24(131):812-9.
5. Johnston M. Hypoxic and ischemic disorders of infants and children. Lecture for 38th meeting of Japanese's society of children neurology, Tokyo, Japan, 1996. *Brain Development* 1997;19:235-9.
6. Ruiz-Extrema A, Robles-Vizcaino C, Benitez MT, Ocete E, Lainez C, Benitez A, et al. Neurodevelopment of neonates in neonatal intensive care unit and grown of surviving infants at age 2 years. *Early human development* 2001;65:119-32.
7. Plessis A, Volpe J. Perinatal brain injury in the preterm and term newborn. *Current opinion in Neurology* 2002;15:151-7.
8. Badawi N, Kurinczuk J, Hall O, Field O, Pemberton P, Stanley F. Newborn encephalopathy in term infants: three approaches to population-based investigation. *Semin Neonatol* 1997;2:181-8.
9. Aso K, Scher MS, Barmada MA. Neonatal encephalography and neuropathology. *J Clin Neurophysiol* 1989;6:103-23.
10. Levy S, Hyman S. Valoración pediátrica del niño con retraso del desarrollo. En *minusvalidez del desarrollo. Clínicas Pediátricas de Norteamérica* 1993;31:489-504.
11. González Ch. Lima O, Posada, Huesca J, González S, Sobrino M. Aspectos epidemiológicos de la encefalopatía hipóxico-isquémica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1985; 42(9): 541-550.
12. INEGI 2000. SSA Dirección general de información y evaluación de desempeño, estimadores a partir de los totales de la población. Proyecto de población Mexicana 1996-2050, CONAPO 96 y XII Censo de población y vivienda INEGI 2000.
13. Salud Pública México. Indicadores. Egresos hospitalarios del sector público del sistema nacional de salud, 2000. *Rev Sal Púb México* 2002;44(2):310-25.
14. Banm JD. Birth risks. *Nestlé Nutrition Workshop Series*. 1993;31:1-24.
15. Iriondo M. Encefalopatía hipóxico-isquémica. *Revista Latinoamericana de Neonatología* 2001.
16. Hagberg G, Hagber B, Olow I. The Changing Panorama of Cerebral Palsy in Sweden 1954-1970. 111. The importance of fetal deprivation of supply. *Acta Pediat Scand* 1976;65:403-8.
17. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurology* 1976;33:696-705.
18. Lindahl E, Michelson K, Helenius M, Parre. Neonatal risk factors and later neurodevelopmental disturbances. *Devel Med Chil Neurology* 1988;30:571-89.
19. Weisglas-Kruperus N, Uleman-Vleeschdrager M, Baerts W. Ventricular hemorrhages and hipox-ischaemic lesions in preterm infant: neurodevelopmental outcome at 31/2 years. *Devel Med Child Neurology* 1987;29:623-9.
20. Scher MS. Neonatal Encephalopathies as classified by EEG Sleep Criteria: Severity and timing based on Clinical/Pathologic Correlations. *Pediatric Neurology* 1994;11(3): 214-7.
21. Volpe J. Neurologic outcome of prematurity. *Arch Neurol* 1998;55(3):297-300.
22. Inder T, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol* 2000;5(1):3-16.
23. Volpe J. Brain development Normal and abnormal. *J Perinat Med* 1991;19:29-34.
24. Volpe J. Brain injury in the premature infant. Current concepts of pathogenesis and prevention. *Biol Neonate* 1992; 62:231-42.
25. Volpe J. Brain injury in the premature infant from pathogenesis to prevention. *Brain and development* 1997;19 (8):519-34.
26. Johnston M, Trescher W, Ishida A, Nakajima W. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *Pediatric Research* 2001;49:735-41.
27. Laffey J, Kavanagh B. Hypocapnia. *N Engl J Med* 2002; 347(1):43-53.
28. Volpe J. Brain injury in the premature infant. Neuropathology, clinical aspects, pathogenesis, and prevention. *Clin Perinatol* 1997;24(3):567-87.
29. Hill A. Volpe J. Perinatal asphyxia. clinical aspect. neonatal neurology. *Clinics in Perinatology* 1989;16(2):435-57.
30. Rivkin M, Volpe J. Hipoxic-Ischemic Brain Injury in the Newborn. *Seminars in Newborn* 1993 ;113 (1) :30-9.
31. Weisglas-Kruperus N, Baerts W, Smrkovsky M, Sauer P. Effects of biological and social factors on the cognitive development of very low birth weight children. *Pediatrics* 1993;92(5):658-665.
32. Volpe J. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res* 2001 ;50(5):553-62.
33. Back S, Luo N, Borenstein N, Levine J, Volpe J, Kinney H. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci* 2001;21(4):1302-12.
34. Evrard P, Gressens P, Volpe J. New concepts to understand the neurological consequences of subcortical lesions in the premature brain. *Biol Neonate* 1992;61(1):1-3.
35. Póo-Arguelles P, Campistol-Plana J, Iriondo-Sanz M. Recién nacido de riesgo neurológico en el año 2000. Recomendaciones para el seguimiento, incorporación de nuevos instrumentos. *Rev Neurol* 2001 (7):645-52.
36. Harkleroad A, Schirf D, Volpe J, Holm M. Critical pathway development: an integrative literature review. *Am J Occup Ther* 2000;54(2):148-54.
37. Gaffney G, Sellers S, Flavell V, Squier M, Johnson M. Case-control study of intrapartum care, cerebral palsy, and perinatal death. 1994;308:743-50.



Auditory brainstem responses as a clinical evaluation tool in children after perinatal encephalopathy

Romero Gabriela^{a,d,*}, Méndez Ignacio^b,
Tello Armando^c, Torner Carlos^a

^aDepartamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, Mexico

^bInstituto de Investigación en Matemáticas Aplicadas y Sistemas, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico

^cClinical Neurophysiology Department, Hospital Español de México, Mexico

^dCiencias Biológicas, Universidad Autónoma Metropolitana, Mexico

Received 22 November 2006; received in revised form 5 October 2007; accepted 6 October 2007

14

KEYWORDS

Auditory brainstem responses (ABR);
Perinatal encephalopathy;
Neurological damage;
Children

Summary Auditory brainstem responses (ABR) reveals the neurophysiological status of the neural axis. In this study we compared the ABR of healthy children, under 1-year-old, with children who suffered from perinatal encephalopathy (PE).

Objective: The purpose of this study was to characterize the ABR differences between children with PE and healthy children in order to identify groups with specific neurophysiological profiles, associated with their neurological condition.

Methods: Thirty-six children with perinatal encephalopathy (PE) and 36 healthy children, ages 1–12 months, were studied. The variables considered were: latencies of waves I, II, N1, III, V, and N2; interpeak latency interval (IPL) of waves I–III, III–V, and I–V; as well as amplitudes of waves I, III, and V. The results were analyzed using ANOVA, as well as J_i^2 , and Ward's cluster analysis.

Results: The absolute latencies of the ABR showed an inverse correlation with the children's age. Latencies of waves I, II, N1, V, and N2, IPL III–V, and amplitude of waves III and V show significant differences ($p < 0.05$) between healthy and PE children. Children with PE showed greater absolute latencies and larger wave amplitudes than the control group. Ward's cluster analysis, used to define the groups with similar functional characteristics, revealed three groups: fast, intermediate, and slow-responders, depending on their wave latencies and IPL wave amplitudes. These groups were gender- ($p < 0.03$), age- ($p < 0.0001$), and neurological damage- ($p < 0.01$) related.

14

* Corresponding author at: Departamento de atención a la salud, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, Calzada del Hueso 1100, Col. Villa Quietud, México, D.F. México, CP 04960, Mexico. Fax: +54 83 75 71.

E-mail address: gromero24@yahoo.com.mx (R. Gabriela).

Conclusions: Our data clearly show that the ABR obtained from PE children differ from ABR obtained from healthy children. PE infants showed larger wave latencies, intervals amplitudes than the control group. Three functional profiles resulted from the groups established using the Ward's method, and these indicate their neurological functional condition.

© 2007 Published by Elsevier Ireland Ltd.

1. Introduction

A common cause of long-term neurological damage is perinatal encephalopathy (PE), which disrupts the structural and functional development of the nervous system resulting in non-progressive neurological damage during early childhood. Perinatal hypoxia–ischemia, hemorrhage, or hyperbilirubinaemia are known to cause cerebral palsy, as well as mental retardation, seizures, sensitive disorders such as blindness and deafness, and long-term learning disabilities [1,2].

Auditory brainstem responses (ABR) have been used to evaluate infants with PE. Several neurological disorders are associated with reduced wave V amplitude, abnormal wave V/I amplitude ratio, and distorted wave I–III and III–V interpeak latency intervals (IPL) [3–9]. These aspects suggest an association between ABR and the neurological diagnosis and prognosis of these children [6,7,10]; however, some authors disagree regarding the predictive value of ABR [11].

Using ABR, Jiang and Tierney [12] found five distinct patterns based on the wave V amplitude and the V/I amplitude ratio in children with post-natal asphyxia. Their most common responses were (a) pattern A, which includes a combination of reduced wave amplitude and decreased V/I amplitude ratio and (b) pattern B, which includes reduced wave V amplitude, decreased V/I amplitude ratio, and increased I–V IPL. Other authors [12–15] have described the convenience of measuring the wave V/I amplitude ratio, considering that an abnormal ratio (under 50% or in excess of 300%) constitutes a reliable parameter to predict underlying neurological dysfunctions [16].

A cross-sectional study was performed where the ABR of children with former perinatal central nervous system lesions were described and compared them with the ABR of healthy children. The results were analyzed looking for functional groups that might reflect the neurological condition of the children.

2. Materials and methods

A cross-sectional study was performed using the mean ABR of each age group in order to compare

the results of PE and healthy children. The study included 137 children less than 1-year of age: the infants were diagnosed with perinatal encephalopathy consistent with the criteria of the WHO-PAHO (CEE-10) [17] and briefly studied after the acute neurological episode.

The criteria to diagnose PE include any type of brain damage caused by an acute perinatal disorder such as cerebral hypoxia–ischemia or hemorrhage, hyperbilirubinemia, or a combination of these disorders. Injury severity categorization, considered the presence and severity of abnormal clinical signs such as hypotonia, hypertonia, hemiparesis, altered deep tendon reflexes, oculomotor disturbances, altered sucking, swallowing or tongue movements, electroencephalographic changes (i.e., slowing of the background activity, generalized, paroxysmic events, burst-suppression patterns or persistently marked low amplitude); and cerebral ultrasound changes (cerebral edema, periventricular hemorrhage, white matter diffuse or focal injury, periventricular leukomalacia) [2].

A total of 135 children with PE were studied. To analyze group differences, we included 36 children with PE with healthy children paired by age and sex. The group of PE children included 18 females (50%), and 18 males (50%). Twenty-one infants were 4 months old, 6 infants were 8 months old, and 9 were 12 months old. The inclusion criteria for these children included an auditory threshold showing a V-wave in response to a 20 dBHL stimulus in both ears. The characteristic's severity of the clinical disorders is shown in Table 1.

The control group consisted of 36 healthy children brought to the hospital without any neurological or auditory complaints, nor congenital malformations, congenital or perinatal infection of the central nervous system as well as some offspring's of our coworkers. This group included 18 girls (50%), and 18 boys (50%); Twenty-one children were 4 months old, 6 were 8 months old, and 9 were 12 months old. Every control child was clinically evaluated, finding no neurological damage or abnormal hearing threshold.

This study was approved by the committee research of the National Institute of Pediatrics in Mexico City. The parents voluntarily agreed to participate and signed the corresponding informed consent.

59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107

Table 1 Characteristics of the children studied, with perinatal encephalopathy (PE) and healthy controls

	Control children	PE children
No: (%)	36 (100)	36 (100)
Gender		
Female	18 (50)	18 (50)
Male	18 (50)	18 (50)
Age (month)		
4	21 (58)	21 (58)
8	6 (17)	6 (17)
12	9 (25)	9 (25)
Condition at birth		
Preterm		13 (36)
Term	36 (100)	21 (58)
Post term		2 (6)
Damage type		
Hypoxic-ischemic		19 (53)
Hyperbilirubinemia		7 (19)
Hemorrhage		4 (11)
Mixed		6 (17)
Damage severity		
Mild		19 (59)
Moderate		10 (31)
Severe		3 (10)

ABR were recorded using an Amplaid MK15 device with a stimulation rate of 11-clicks per second and a negative polarization "click" at 80 dBHL. The recordings were made with surface electrodes, according to the International 10-20 technique, positive on the vertex, negative on the ipsilateral

mastoid, and ground on the contralateral mastoid process. Impedance were kept below 5 KΩ with a window analysis of 15 ms, filters were set at 100-2500 Hz. The auditory stimulus was monaural, white noise on the nonstimulated ear, at 30 dBHL below the stimulation level. This prevents cross hearing, by bone conduction across the head, to the contralateral ear. An average of 2000 stimuli [16,18] was used.

Recordings were obtained during physiological sleep, and the latencies of waves I, II, N1, III, V, and N2 were documented during the first 10 milliseconds (ms). The amplitude of waves I, III, and V was measured in microvolts (μV) (Fig. 1). Auditory thresholds were established by the presence of a V-wave after delivering stimulus at 20 or 30 dBHL to each ear. This technique reflects synchronization of auditory pathways and excludes auditory neuropathy or peripheral hypoacusia. The interpeak latency interval (IPL) of waves I-III, III-V, and I-V is considered as the conduction interval along the brain stem nucleus responding synchronically to a stimulus: IPL I-III (traveling from the distal eighth cranial nerve to the superior olivary complex, and the lateral caudate lemniscus or lower one-third of the pons); IPL III-V (from the superior olivary complex and the caudate lateral lemniscus to the inferior colliculus); and IPL I-V, regarded as the central conduction interval (the period of time the stimulus takes to travel from the distal eighth cranial nerve to the inferior colliculus) [16,19-21].

The wave V/I amplitude ratio was evaluated according to the manual for the implementation

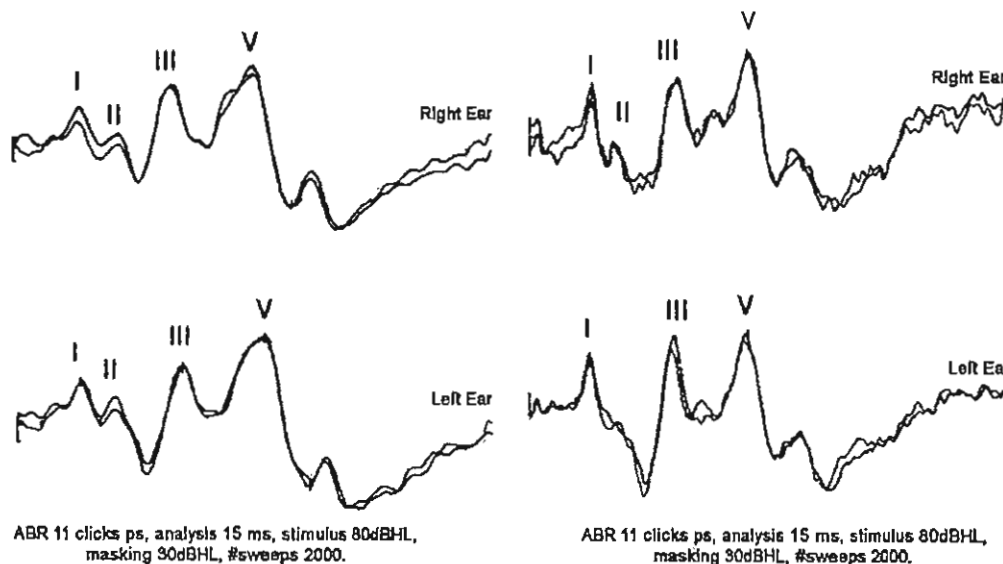


Fig. 1 Recording of ABR output of 6-month-old, (A) children control, (B) children with PE. The upper recording is from the right stimulus recording, and the lower recording is from the left stimulus recording. ABR 11 clicks per second, output right (above) or the left (below), windows analysis 15 ms, stimulus 80 dBHL, masking 30 dBHL.

Please cite this article in press as: R. Gabriela, et al., Auditory brainstem responses as a clinical evaluation tool in children after perinatal encephalopathy, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* (2007), doi:10.1016/j.ijporl.2007.10.010

113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146

of short latency auditory evoked potentials [15], which states that the normal amplitude ratio values are between 50 and 300%. When the V/I amplitude ratio is less than 50%, a central injury is suspected, while a V/I amplitude ratio exceeding 300% is associated with peripheral hearing impairment.

ABR values (wave latencies, amplitudes, and IPL's) were analyzed using the mean results from both ears, as previously published [8]. An analysis of variance (ANOVA) was performed in order to establish the ABR parameter differences between the children with PE and the healthy control group, setting the significance level at $p < 0.05$. In addition, a covariance analysis was completed for each of the wave latencies, amplitudes, and intervals, with age and brain damage as interacting factors.

A cluster analysis was implemented to reduce the variable magnitude and to find possible associations among them (typologies or profiles). The children were divided into homogeneous groups using values such as wave latencies, IPL, and ABR wave amplitudes. Each child was considered a point in a three-dimension space, and therefore the algorithm made the grouping of those children possible with a closer resemblance or proximity in the virtual space.

Ward's hierarchical clustering method (minimum variance method), started with any two elements, where the children represented the initial conglomerate and later the algorithm connected these elements with the two closest infants in the virtual

space. Next, this conglomerate was joined by the next nearest points and so on, until all the points were clustered [22]. The following aspects were analyzed once the clusters were formed: number of children, average wave latencies, IPL, and wave amplitude. Finally, a variance analysis or a Ji^2 analysis was performed to investigate the association between cluster profiles and gender, gestational age, condition at birth and the presence and type of PE.

The statistical analysis was performed using the JMP 5.0.1 statistical software (SAS, Institute 2002).

3. Results

The average wave latencies and IPL's showed shorter latencies in control infants 4 months of age compared with PE group. These latencies were shorter in children 8 months old, and keep dropping in 12-month-old children. The reductions in these latencies were between 0.01 and 0.20 ms, and showed age-related variations. The amplitude of wave I was reduced in older children. In contrast, the amplitude of wave V was larger among older infants. Similarly, PE children 8 months old, had shorter wave latencies and shorter IPL's.

Mean wave latencies showed the following statistical differences between PE and controls: at 4 months of age statistical differences were found on

Table 2. Values of latencies and amplitudes of the waves I, III and V and IPL I-III, III-V, I-V of control and perinatal encephalopathy (PE) children groups, age and sex matched children

Month		Latencies (ms)					Amplitude (μ V)							
		I	II	III	IV	V	N2	I-III	III-V	I-V	I	III	V	
4	Control	Mean	1.75	2.50	3.23	4.24	6.38	7.09	2.48	2.03	4.52	0.233	0.283	0.279
		S.D.	0.18	0.27	0.47	0.23	0.36	0.29	0.17	0.22	0.23	0.117	0.094	0.087
	PE	Mean	1.82	2.84	3.48	4.29	6.50	7.29	2.50	2.17	4.66	0.266	0.323	0.318
		S.D.	0.31	0.38	0.35	0.35	0.44	0.47	0.26	0.24	0.31	0.154	0.142	0.111
	$p <$	0.41	0.002	0.06	0.59	0.34	0.10	0.71	0.06	0.09	0.44	0.28	0.21	
8	Control	Mean	1.83	2.53	3.38	4.15	6.18	7.15	2.34	1.99	4.35	0.255	0.203	0.305
		S.D.	0.22	0.15	0.30	0.20	0.21	0.26	0.19	0.12	0.15	0.202	0.107	0.078
	PE	Mean	1.84	2.65	3.37	4.20	6.21	7.07	2.36	2.06	4.42	0.386	0.347	0.417
		S.D.	0.19	0.20	0.23	0.19	0.37	0.41	0.14	0.14	0.17	0.284	0.182	0.107
	$p <$	0.97	0.29	0.93	0.63	0.89	0.71	0.83	0.42	0.47	0.38	0.02	0.60	
12	Control	Mean	1.62	2.50	3.23	4.02	6.05	6.88	2.37	2.05	4.42	0.190	0.220	0.295
		S.D.	0.12	0.11	0.37	0.27	0.34	0.30	0.20	0.26	0.28	0.116	0.072	0.075
	PE	Mean	1.72	2.54	3.18	4.10	6.33	7.12	2.37	2.19	4.56	0.193	0.310	0.435
		S.D.	0.11	0.23	0.28	0.24	0.58	0.54	0.16	0.49	0.54	0.099	0.819	0.146
	$p <$	0.08	0.66	0.73	0.53	0.24	0.25	0.98	0.47	0.51	0.95	0.02	0.02	

IPE = perinatal encephalopathy, S.D. = standard deviation. The above numbers are the mean of the latencies or amplitudes obtained from the ABR of children of each group, classified by age. The below numbers are the standard deviations. The p between ages values are the intragroup significance calculated from the ABR of children of each subgroup of age.

Please cite this article in press as: R. Gabriela, et al., Auditory brainstem responses as a clinical evaluation tool in children after perinatal encephalopathy, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* (2007), doi:10.1016/j.ijporl.2007.10.010

176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188

189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203

waves II ($F = 10.56, p < 0.002$), at 6 months differences were found on wave II latencies ($F = 6.83, p < 0.002$), at 8 months differences on wave III amplitude ($F = 6.01, p < 0.02$), and at 12 months old differences were found in amplitude waves. Interestingly, the amplitude of wave I showed decrement as children grew older (Table 2). The main disparity in the control group was found in waves III and V amplitudes, which increased in older children (Table 2).

Significant gender-related differences were found in the latencies of waves II ($F = 4.09, p < 0.04$), and V ($F = 10.76, p < 0.001$), and N2 ($F = 7.91, p < 0.006$). Differences were also noted in the interpeak latencies I–V IPL ($F = 5.59, p < 0.02$). The girls included in this study showed shorter wave and IPL average values than boys (data not shown).

Children of different ages were evaluated in a cross-sectional study, hence in order to correlate the ABR profile with age, ABR variations were analyzed in both groups, as shown in Figs. 2–4. Variations were evident at various ages in the PE group: values gradually fell with increasing age regarding latency of waves I (0.012 ms), II (0.025 ms), III (0.025 ms), and wave V (0.03 ms) (Fig. 2), as well as I–III IPL (0.016 ms), III–V IPL (0.0007 ms), and I–V IPL (0.014 ms) (Fig. 3). Amplitude of waves I (0.0053 μ V) and III (0.0048 μ V) decreased. Conversely, wave V mean amplitude, showed increments of 0.0080 μ V from one age interval to the next (Fig. 4). In addition, among the PE group, the I–III IPL and amplitude of waves III and V differed considerably in younger infants. Amplitude changes in waves III and V were less evident in the control group, but the variations were significant as well.

The I/V amplitude ratio increased in both control and PE groups, which is consistent with previous reports (Pratt, 16). Therefore, according to this categorization method, 11 of our PE children (8.15%) had a peripheral disorder, 3 (2.22%) a CNS disorder, and 121 children (89.63%) had no disturbances. Also according to this classification, 4 children from the control group (3.12%) should have peripheral disturbances, 3 children (3.90%) should have central disturbances, and 70 children (90.9%) should not have disturbances. Thus, according to the Pratt classification [16], no significant differences were found between the PE and control children (Ji^2 Pearson = 1.10; $p = 0.57$).

Using ANOVA analysis, no correlation was found between the ABR and the type of damage (hypoxia–ischemia, hemorrhage, hyperbilirubinemia, or a combination of these), regarding severity, latencies, intervals, or wave amplitudes (data not shown). Therefore a cluster analysis was performed

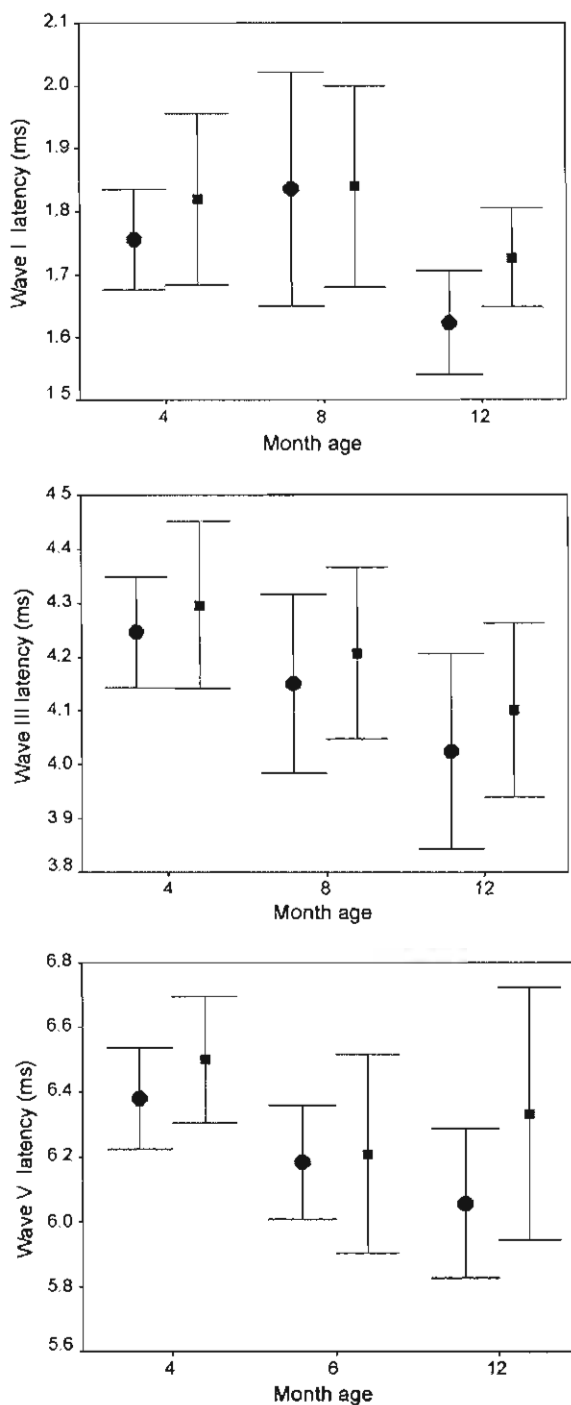


Fig. 2 Wave latencies, means and standard errors of wave I, III and V, in children with encephalopathy (■) and control children (●).

due to the lack of a valid classification of ABR from PE children, based on the previous methods of analysis.

Cluster analysis suggested the presence of three subgroups of children in both control and PE groups. The distribution of functional profiles indicated one

259
260
261
262
263
264
265

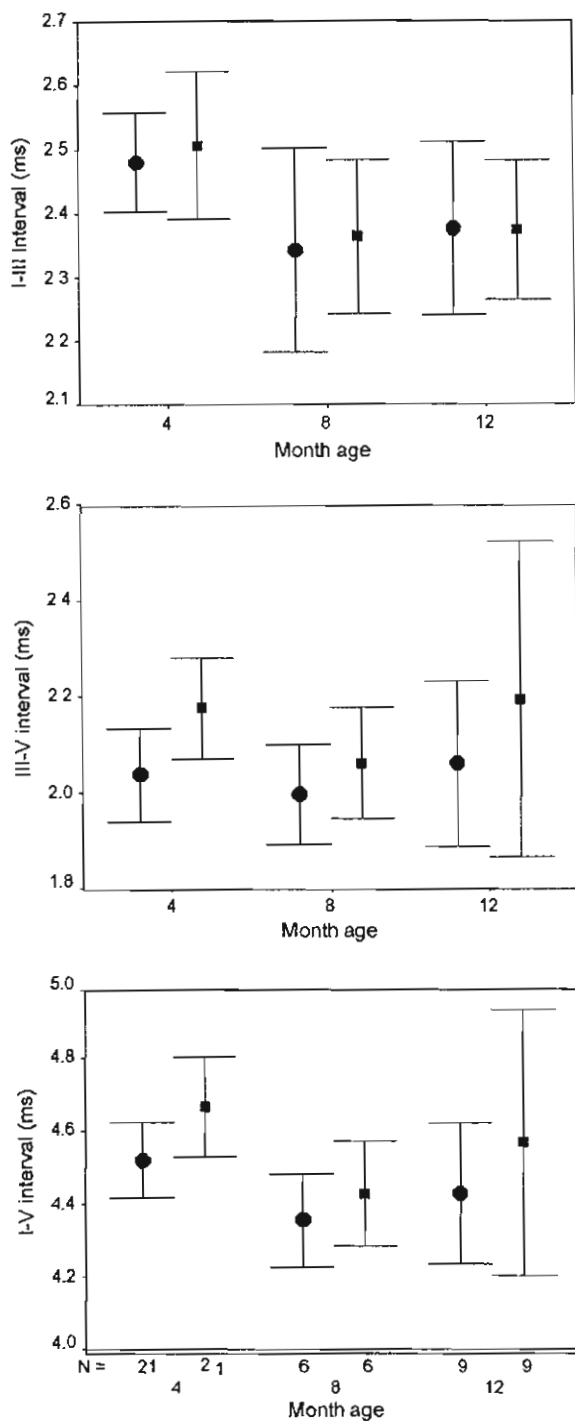


Fig. 3 Interpeak intervals, means and standard errors of I-III, III-V and I-V, in children with encephalopathy (■) and control children (●).

cluster with short waves, short interval latencies, and larger amplitudes, described as fast responders. The second cluster showed intermediate latencies and intervals and long III-V intervals, designated intermediate responders. The third cluster included

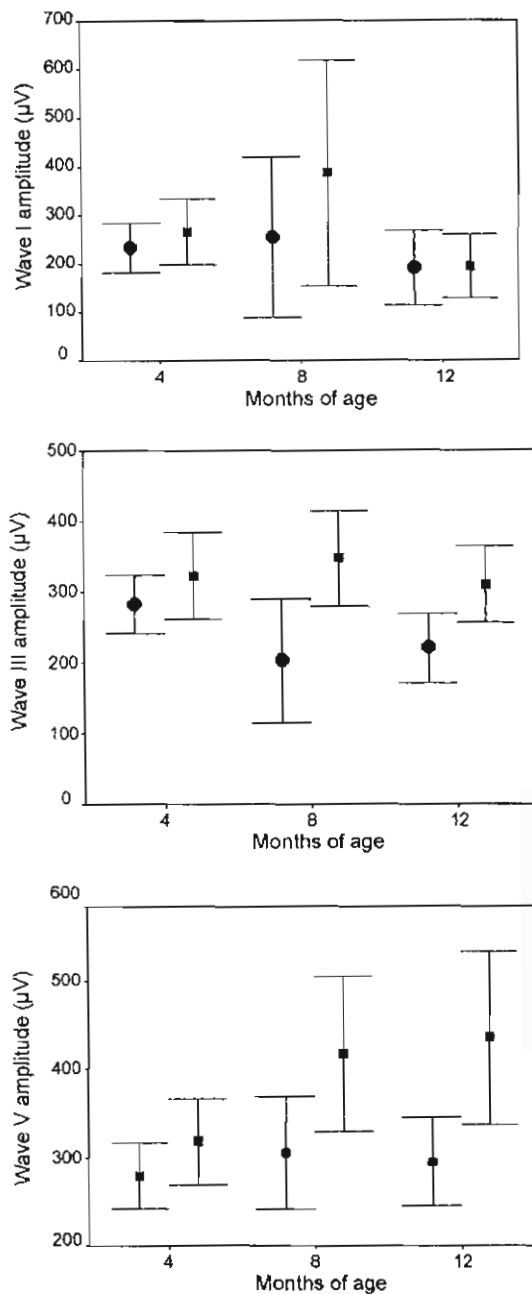


Fig. 4 Wave amplitudes, means and standard errors of wave I, III and V, in children with encephalopathy (■) and control children (●).

long latencies and intervals with small wave amplitudes, referred to as slow responders (Table 3).

Case distribution, according to the presence or absence of PE in the functional profiles, showed significant differences (Ji^2 Pearson = 7.08, $p < 0.03$; Table 3). On the subject of profiles among the group with PE, 30% of the children were fast responders, 28% were intermediate responders, and 42% were slow responders; whereas among the control group, 55% were fast responders, 30% was

270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280

Table 3 Calculated mean values of the latencies, IPL, and amplitudes, of each neurophysiologic profiles of ABR

Profile	No. PE	No. control	Latencies (ms)									Amplitudes (μ V)		
			I	II	N1	III	V	N2	I-III	III-V	I-V	AI	AIII	AV
Fast	11	19	1.57	2.47	3.04	3.94	6.08	6.85	2.36	2.06	4.445	0.413	0.388	0.387
Intermediate	10	10	1.80	2.59	3.35	4.19	6.21	7.03	2.37	2.00	4.37	0.179	0.246	0.301
Slow	15	5	1.88	2.82	3.62	4.44	6.76	7.56	2.60	2.30	4.88	0.199	0.254	0.305

Ji^2 Pearson = 7.08; $p < 0.03$.

intermediate, and only five children (15%) were considered slow responders.

Cluster analysis showed no statistical significant correlation with variables such as age (Ji^2 Pearson = 8.45; $p < 0.07$), gender (Ji^2 Pearson = 5.59; $p < 0.06$), condition at birth (Ji^2 Pearson = 2.55; $p < 0.63$), trophism at birth (Ji^2 Pearson = 3.88; $p < 0.42$), type of damage (hypoxia-ischemia, hemorrhage, hyperbilirubinaemia, or mixed) (Ji^2 Pearson = 2.70; $p < 0.84$), nor with severity (Ji^2 Pearson = 2.42; $p < 0.65$).

4. Discussion

According to our results, differences in ABR on both groups were clear: children in the control group showed shorter wave latencies and intervals, and smaller amplitudes than children with PE. In contrast, PE infants showed longer latencies on all waves and IPL's III-V and I-V, as well as increased amplitude of waves III and V (Figs. 3 and 4). These results suggest that the neurological damage associated with PE probably altered the functional aspects of ABR. However, the type and severity of the neurological damage did not show significant differences between the groups, based on the standard methods of analysis.

Gender-related variations were evident in latencies of waves II, V, N2, and the IPL I-V, while short latency waves were found only in girls of both control and PE groups. These findings are comparable with those reported by Chiarenza et al. [14], Thivierge and Côte [23], and Pasman et al. [7]. These authors assumed that reduced latency in females could be the result of shorter anatomical brain pathways than males. They reported a significantly larger amplitude of waves III and V in females, probably due to an increased neural synchronization [14]. However, Sand [24] considered that gender-related effects noted on ABR latencies probably have a non-neural origin, such as the growth of the head or the brain.

Older children showed increased wave amplitude in both groups. The amplitude of wave I was particularly large in girls, with no significant differences

between PE versus control children. However, the mean amplitude of wave III showed a slight rise in children with PE, but it declined in the control group. Sand [24] found significant increased amplitude of waves I, II, and III that was directly related to children's age.

Healthy children showed an age-related general latency shortening, which is consistent with the fast organization and development of the central nervous system structures during the 1st year of life. This process also had a similar evolution in PE children, however, these differences are more obvious in PE children probably due to a synaptic reorganization in the CNS that could possibly entail compensatory activation of the affected ascending auditory pathway, thus accelerating the kinetics of the process. It was previously suggested that the ABR development could occur earlier in a delayed-growth infants than in normal growing children [7].

The wave latencies were directly age-related reduced; the wave V latency seems to diminish 0.04 ms each month, between the 3rd and 12th months of age (Fig. 2). Our results were similar to those reported by Jiang and Tierney [5], who demonstrated a reduction of 0.07 ms within the 1st year. These fast changes have been attributed to the myelination process, that is, the enlargement of the fiber diameters, and the increments of synaptic efficiency [15].

Wave V amplitudes were significantly larger in PE children compared to the controls. Interestingly, the PE children showed an increment of the wave V amplitudes according to their age (Fig. 4), which contrast with Jiang and Tierney [5] results, who reported that the main abnormality in children who suffered asphyxia was the age-related reduction of the wave V amplitude. Our results suggest an increment in the synchronization processes at the inferior collicular nuclei. Thus, wave amplitudes seem to be an important CNS development indicator. Chiappa [15] reported that decreased wave amplitudes are probably caused by the reduction on the number of conducting fibers, and by desynchronization of the volleys due to wide range of the velocities of conducting fibers. This suggests a possible dysfunction in the conduction of brainstem

323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369

auditory fibers from the rostral to lower pons, vulnerable areas to injury.

The V/I amplitude ratio has been utilized to characterize individuals with a central or a peripheral disorder [16], thus children with ratios lower than 50%, are considered to have central disorders. However, according to our data, 199 children should be classified as with a peripheral alteration if we were to follow that recommended principle. On the contrary, it seems that this principle overestimates the damage in our children. Thus the V/I amplitude ratio was not different between the PE and control children.

No association was observed, in this research, between the ABR and the type of neurological damage. However, Fawer et al. [25] described several intraventricular hemorrhage-related ABR abnormalities; Semmler et al. [26], published an increased wave III and V latencies; Jiang and Tierney [12], described an asphyxia-related reduction of wave V amplitude; Perlman et al. [27], Gupta et al. [28], and Amin et al. [29,30], described children with hyperbilirubinemia who had transient changes in wave V amplitude and prolonged conduction time between waves I and V. These ABR abnormalities were suggested to be secondary to a transient toxic brainstem encephalopathy. Yasuhara et al. [31], reported an increased wave V threshold in children with asphyxia, and an altered wave V and IPL interval of waves I–V in children with hemorrhage. However, these differences are probably the result of registers that were carried out in newborn babies, or during stages temporally close to the acute mechanisms of damage.

Other authors have managed to derive functional ABR profiles, for example, Jiang and Tierney [12], proposed several abnormal ABR patterns, in a small group of children surviving asphyxia, based in two parameters: wave V amplitude, and waves V/I amplitude ratio. According to these authors, the most frequent abnormalities were (a) combined reduction of V-wave amplitude, and V/I amplitude ratio; (b) combined reduction of V-wave amplitude reduction.

The present study used wave and interval latencies, as well as wave amplitudes to integrate the brainstem neurophysiological status. This was the purpose to define functional profiles, since the studied control and PE children, showed no significant variations in the V/I amplitude ratio.

The ABR profiles were characterized by means of a cluster analysis which included latencies, intervals, and amplitudes, to make possible the characterization of children's profiles as "fast-", "intermediate-", or "slow-responders". These clusters were considered as "neurophysiological

profiles", and were evaluated via their correlation to the actual presence of a neurological damage.

In children with PE, global ABR profiles should be analyzed during the first stages of life, and may become a clinical evaluation tool to explore the compromised structures in the damaged brainstem. The significance of the ABR is determined by the function and development of the neural axis and their nuclei.

It is proposed that these profiles may be markers of the organization and reorganization processes in the central nervous system. These markers might contribute to the knowledge of the function and reorganization of the system, in children with neurological damage. It may also be useful as a marker of PE children, a controversial point in the literature. The findings of the present study support the existence of different functional profiles in patients with PE-related neurological damage. The predictive value of these functional profiles requires further studies.

Acknowledgement

This work was accomplished by Romero Gabriela to obtain the PhD in Biological Sciences at the Universidad Autónoma Metropolitana.

References

- [1] I.M. Freeman, Report on causes of mental retardation and cerebral palsy, special article, *Pediatrics* 76 (1985) 457–458.
- [2] J. Volpe, Perinatal hypoxic-ischemic, in: *Neurology of the Newborn*, 4th ed., Saunders, Philadelphia, 2000, pp. 265–318.
- [3] K. Hecox, Neurologic applications of the auditory brainstem response to the pediatric age group, in: J.T. Jacobson (Ed.), *The Auditory Brainstem Response* 15 (1985) 287–296.
- [4] B. Karmel, J. Gardner, R. Zapulla, C. Magnano, E. Brown, Brain-stem auditory evoked responses as indicators of early brain insult, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 71 (6) (1988) 429–442.
- [5] Z. Jiang, T. Tierney, Development of human peripheral hearing revealed by brainstem auditory evoked potentials, *Acta Paediatr.* 84 (11) (1995) 1216–1220.
- [6] A. Majnemer, B. Rosenblatt, Evoked potential as predictors of outcome in neonatal intensive care unit survivors: review of the literature, *Pediatr. Neurol.* 14 (3) (1996) 189–195.
- [7] J. Pasman, J. Rotteveel, B. Maassen, R. Graaf, Y. Visco, Diagnostic and predictive value of auditory evoked responses in preterm infants. II. Auditory evoked responses, *Pediatr. Res.* 42 (5) (1997) 670–677.
- [8] G. Romero, M. Mandujano, I. Méndez, C. Sánchez, Brainstem auditory evoked potentials in children with perinatal encephalopathies, *Clin. Neurophysiol.* 111 (11) (2000) 1901–1906.

- [9] A. Du Plessis, J. Volpe, Perinatal brain injury in the preterm and term newborn, *Curr. Opin. Neurol.* 15 (2) (2002) 151–157. 519
- [10] E.T. Hille, H.I. van Straaten, P.H. Verkerk, Dutch NICU Neonatal Hearing Screening Working Group, Prevalence and independent risk factors for hearing loss in NICU infants, *Acta Paediatr.* 96 (8) (2007) 1155–1158. 520
- [11] P. Misra, C. Katiyar, R. Kapoor, R. Shukla, G. Malik, S. Thakur, Brainstem auditory evoked response in neonates with birth asphyxia, *Indian Pediatr.* 34 (3) (1997) 199–205. 521
- [12] Z. Jiang, T. Tierney, Long-term of perinatal and postnatal asphyxia on developing human auditory brainstem responses: brainstem impairment, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 34 (1–2) (1996) 111–127. 522
- [13] K. Hecox, B. Cone, Prognostic importance of brainstem auditory evoked responses after asphyxia, *Neurology* 31 (11) (1981) 1429–1434. 523
- [14] G. Chiarenza, G. D'Ambrosio, A. Cazzullo, Sex and ear differences of brain-stem acoustic evoked potentials in a sample of normal full-term newborns, normative study, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 71 (5) (1988) 357–366. 524
- [15] K.H. Chiappa, Brain stem auditory evoked potentials: interpretation, in: K.H. Chiappa (Ed.), *Evoked Potentials in Clinical Medicine*, 4th ed., Raven Press, New York, 1997, pp. 199–249. 525
- [16] H. Pratt, M. Aminoff, M.R. Nuwer, A. Starr, Short-latency auditory evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.* 52 (1999) 69–77. 526
- [17] OMS-OPS, Clasificación estadística de enfermedades y problemas relacionados con la salud, vol. 3, 10ª revisión, Washington, USA, 1997. 527
- [18] M.R. Nuwer, M. Aminoff, D. Goodin, S. Matsuoka, F. Mau-guiere, S. Starr, et al., IFCN recommended standards for brain-stem auditory evoked potentials. Report of an IFCN committee, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 91 (1) (1994) 12–17. 528
- [19] J. Moore, The human auditory brain stem as a generator of auditory evoked potentials, *Hear. Res.* 29 (1) (1987) 33–43. 529
- [20] A.R. Moller, P.J. Jannetta, M. Bennett, M.B. Moller, Intra-cranially recorded responses from the human auditory nerve: new insights into the origin of brainstem evoked potentials (BAEPs), *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 52 (1) (1981) 18–27. 530
- [21] C.W. Ponton, J.K. Moore, J.J. Eggermont, Auditory brain stem responses generation by parallel pathways: differential maturation of axonal conduction time and synaptic transmission, *Ear Hear.* 17 (5) (1996) 402–410. 531
- [22] S. Kashigan, Multivariate statistical analyses: a conceptual introduction, in: *Cluster Analysis*, 2nd ed., Radius press, New York, 1991. 532
- [23] J. Thivierge, R. Côte, Brain-stem auditory evoked responses: normative values in children, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 77 (4) (1990):309–313. 533
- [24] T. Sand, BAEP amplitudes and amplitudes ratios: relation to clicks polarity, rates, age and sex, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 78 (4) (1991) 291–296. 534
- [25] C. Fawer, L. Dubowitz, M. Levene, V. Dubowitz, Auditory brainstem responses in neurologically abnormal infants, *Neuropediatrics* 14 (2) (1983) 88–92. 535
- [26] C. Semmler, R. Lasky, A. Maravilla, S. Dowling, C. Rosenfeld, Brainstem auditory potentials en very low birth weight neonates with intracranial hemorrhage, *Early Hum. Dev.* 14 (1) (1986) 9–17. 536
- [27] M. Perlman, P. Fainmesser, H. Sohmer, H. Tamari, Y. Wax, B. Pevsmer, Auditory nerve brainstem evoked responses in hyperbilirubinemic neonates, *Pediatrics* 72 (5) (1983) 658–664. 537
- [28] A. Gupta, H. Raj, N. Anand, Auditory brainstem responses (ABR) in neonates with hyperbilirubinemia, *Indian J. Pediatr.* 57 (5) (1990) 705–711. 538
- [29] S. Amin, C. Ahlforts, M. Orlando, L. Dalzell, K. Merle, R. Guillet, Bilirubin and serial auditory brainstem responses in premature infants, *Pediatrics* 107 (4) (2001) 664–670. 539
- [30] S.B. Amin, L. Charafeddine, R. Guillet, Transient bilirubin encephalopathy and apnea of prematurity in 28 to 32 weeks gestational age infants, *J. Perinatol.* 25 (6) (2005) 386–390. 540
- [31] A. Yasuhara, Y. Kinoshita, A. Hori, S. Iwase, Y. Kobayashi, Auditory brainstem responses in neonates with asphyxia and intracranial hemorrhage, *Eur. J. Pediatr.* 145 (5) (1986) 347–350. 541
- 542
- 543
- 544
- 545
- 546
- 547
- 548
- 549
- 550
- 551
- 552
- 553
- 554
- 555
- 556
- 557
- 558
- 559
- 560

Available online at www.sciencedirect.com

 ScienceDirect