

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



Universidad Autónoma
de Madrid

TESIS DOCTORAL

Evaluación de la función cerebral mediante electroencefalografía integrada por amplitud en el niño prematuro \leq de 28 semanas de edad gestacional: parámetros de normalidad y biomarcadores de lesión cerebral y neurodesarrollo

Presentada por

MALAIKA CORDEIRO ALCÁINE

Directora de la Tesis: Dra. EVA MARÍA VALVERDE NÚÑEZ

2021

A los niños prematuros y a sus familias

A mis padres: Bosco y Beatriz

Agradecimientos

A mis padres por su cariño, su ayuda y su apoyo incondicionales siempre.

A mi tía, María Jesús, por su apoyo y su generosidad.

Al Dr. Félix Omeñaca por transmitirme su pasión por la neonatología y estar ahí cuando le necesité.

Al Dr. José Quero por reconducirme a mi vocación original: la neurología y, especialmente, la neurofisiología.

Al Dr. Alfredo García Álix por creer en la neurología neonatal, haberme contagiado su pasión y haberme enseñado a preguntarme el porqué de todo.

A todas las personas que han hecho posible este proyecto: los niños y sus padres; el personal de enfermería y TCAEs; mis compañeros y, en especial, la Dra. Helena Peinado.

Al Dr. Jesús Díez por su interés, su paciencia y sus grandes aportaciones.

Y, muy especialmente, a la Dra. Eva Valverde por inspirarme. Sin su conocimiento, su esfuerzo y su dedicación este trabajo no habría sido posible.

“The neonatal period is rich in lessons if one is prepared to investigate the neonate extensively”

Dr. Suzanne Saint-Anne Dargassies, 1971

Índice

Índice	7
Índice de tablas	10
Índice de figuras	11
Abreviaturas.....	14
RESUMEN/ABSTRACT	16
1. INTRODUCCIÓN.....	21
1.1. Epidemiología de la prematuridad, supervivencia y secuelas.....	22
1.2. El cerebro del recién nacido prematuro: maduración estructural y funcional	31
1.3. Herramientas de evaluación en neurología neonatal	34
1.3.1. Examen neurológico.....	34
1.3.2. Neuroimagen y lesión cerebral del niño prematuro	37
1.3.2.1. Diagnóstico de la lesión cerebral: ultrasonografía cerebral y resonancia magnética	39
1.3.2.2. Valor predictivo del pronóstico neurológico de los estudios de neuroimagen en el niño prematuro.....	40
1.3.3. Electroencefalografía convencional	42
1.3.3.1. Técnica de EEG en el neonato.....	43
1.3.3.2. Interpretación del EEG neonatal.....	49
1.3.3.3. Valor predictivo del pronóstico neurológico del EEG en el niño prematuro	61
1.3.4. Electroencefalografía integrada por amplitud.....	66
1.3.4.1. Procesamiento de la señal EEG	68
1.3.4.2. Técnica de aEEG en el neonato	70
1.3.4.3. Interpretación del aEEG neonatal.....	72
1.3.4.4. Limitaciones del aEEG.....	83
1.3.4.5. Valor predictivo del pronóstico neurológico del aEEG en el niño prematuro.....	84
1.3.5. Espectroscopia cerecana al infrarrojo.....	91
1.4. Crisis en el recién nacido prematuro	92
1.5. Marco de la tesis	93
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	95
2.1. Hipótesis	96
2.2. Objetivos.....	96

3. MÉTODOS	97
3.1. Diseño del estudio	98
3.2. Periodo de estudio y ámbito	98
3.3. Población de estudio	98
3.3.1. Criterios de inclusión	98
3.3.2. Criterios de exclusión.....	98
3.4. Datos del estudio	99
3.4.1. Características clínicas de la población de estudio	99
3.4.2. Electroencefalografía integrada por amplitud.....	100
3.4.2.1 Aspectos técnicos y fases del estudio	100
3.4.2.2. Análisis visual de los registros aEEG/cEEG.....	102
3.4.3. Diagnóstico por imagen de la lesión cerebral. Ultrasonografía cerebral.....	109
3.4.3.1. Definiciones y clasificación de la lesión cerebral	109
3.4.3.2. Definiciones y clasificación de los hallazgos finales de USC.....	111
3.4.4. Definición de desenlace adverso	111
3.5. Consentimiento y Confidencialidad.....	112
3.6. Financiación.....	112
3.7. Análisis estadístico.....	112
3.7.1. Estudio descriptivo.....	113
3.7.2. Estudio analítico.....	113
4. RESULTADOS	115
4.1. Población y grupos de estudio.....	116
4.2. Características de la población y grupos de estudio	118
4.2.1. Características generales, perinatales y de morbilidad	118
4.2.2. Mortalidad.....	120
4.3. Hallazgos de neuroimagen en la ultrasonografía cerebral	121
4.4. Desenlace adverso.....	122
4.5. Análisis visual de los registros aEEG/cEEG de la fase precoz: descripción de trazados patológicos y trazados normales	124
4.5.1. Análisis visual de la actividad del trazado de base según la clasificación de <i>Hellström-Westas et al.</i>	124
4.5.2. Efecto de la sedación en el trazado aEEG/cEEG.....	130
4.5.3. Identificación de actividad crítica epiléptica en los registros de aEEG/cEEG.....	132
4.5.4. Análisis descriptivo de los patrones de continuidad y discontinuidad de los trazados de aEEG según la clasificación de <i>Olischar et al.</i>	136

4.5.5. Análisis semicuantitativo de la variabilidad del trazado de fondo	141
4.5.6. Análisis visual de los registros aEEG según el sistema de puntuación de <i>Burdjalov et al.</i>	142
4.5.7. Análisis visual de la ciclicidad	145
4.5.8. Análisis descriptivo de los trazados inmaduros por grupos de edad gestacional	146
4.6. Análisis visual de los registros aEEG/cEEG de la fase madurativa: descripción de los trazados madurativos normales	146
4.6.1. Análisis visual según el sistema de puntuación de <i>Burdjalov et al.</i>	147
4.7. Propuesta de análisis mediante reconocimiento visual de patrones aEEG en la población de niños prematuros desde la semana 24 a la 36 de edad gestacional y/o postmenstrual.....	149
4.8. Análisis de la capacidad predictiva del aEEG de desenlace precoz y de neurodesarrollo a la edad de 2-3 años	151
4.8.1. Valor predictivo del trazado de fondo	151
4.8.2. Valor predictivo de la continuidad/discontinuidad, variabilidad y ciclicidad del trazado	152
4.8.3. Valor predictivo de la maduración del aEEG	156
5. DISCUSIÓN	162
5.1 Características de la población y grupos de estudio	163
5.2. Fortalezas y debilidades de los sistemas de clasificación del trazado aEEG	165
5.3. Análisis del trazado aEEG en la población de estudio durante la fase precoz.	168
5.3.1. Hallazgos de alteraciones electroencefalográficas: trazado de fondo patológico y crisis	168
5.3.1.1. Trazado de fondo patológico	168
5.3.1.2. Efecto de la sedación sobre el trazado de fondo	171
5.3.1.3. Crisis electroencefalográficas.....	173
5.3.2. Características del aEEG en la población de niños prematuros ≤ 28 semanas: parámetros de normalidad y patológicos	178
5.4. Análisis del trazado de fondo en la población de estudio durante la fase madurativa: maduración del trazado aEEG	181
5.5. Limitaciones del estudio	184
6. CONCLUSIONES	186
7. BIBLIOGRAFÍA	188
8. GLOSARIO	205
9. ANEXOS	212
Anexo I: Informe del Comité de Ética de la Investigación.....	213
Anexo II: Publicaciones y abstracts en congresos	214

Índice de tablas

Tabla 1. Mortalidad en España de los niños < 32 semanas de edad gestacional.	25
Tabla 2. Características del EEG para cada EG/EPM y estado de conducta.	57
Tabla 3. Sistema de gradación de las anomalías del EEG desarrollado por <i>Pavlidis et al.</i>	65
Tabla 4. Clasificación y valores de referencia de patrones aEEG de <i>Olischar et al.</i>	78
Tabla 5. Características madurativas del aEEG.....	82
Tabla 6. Estudios que evalúan la capacidad del aEEG para detectar o predecir lesiones cerebrales y/o muerte.	87
Tabla 7. Estudios que evalúan la capacidad del aEEG para predecir alteraciones del neurodesarrollo	89
Tabla 8. Definiciones de variables generales, perinatales y de morbilidad.....	100
Tabla 9. Número de pacientes con registros aEEG/cEEG en la fase precoz y en la fase madurativa por grupo de edad gestacional y grupo de edad postmenstrual.....	117
Tabla 10. Comparación de las características generales, perinatales y de morbilidad precoz entre los pacientes incluidos y no incluidos en el estudio.....	119
Tabla 11. Comparación de la morbilidad tardía entre los supervivientes incluidos y no incluidos en el estudio.	120
Tabla 12. Hallazgos de neuroimagen en la USC de la población de estudio.	121
Tabla 13. Hallazgos de neuroimagen en la USC de los pacientes monitorizados mediante aEEG/cEEG en cada fase del estudio.	122
Tabla 14. Desenlace de los pacientes por edad gestacional y grupo de estudio y número de pacientes incluidos en el análisis de parámetros de normalidad de los trazados aEEG/cEEG.	123
Tabla 15. Pacientes con trazados patológicos, efecto de la sedación y desenlace precoz y a los 2-3 años.	126
Tabla 16. Porcentaje de tiempo medio, mínimo y máximo de cada patrón descrito (Co, DAV y DBV) por <i>Olischar et al.</i> para cada edad gestacional, canal de aEEG y edad postnatal en los pacientes sin desenlace adverso ni sedación.	138
Tabla 17. Parámetros de normalidad aEEG en los niños \leq 28 semanas de edad gestacional.	146
Tabla 18. Análisis visual de los trazados aEEG en la población de prematuros entre las 24 y 36 semanas.	150
Tabla 19. Índices de precisión diagnóstica y asociación del trazado de base patológico en las primeras 72 horas de vida para desenlace adverso precoz y a los 2-3 años de vida.	152
Tabla 20. Índices de precisión diagnóstica y asociación de la puntuación total de <i>Burdjalov et al.</i> en las diferentes edades postmenstruales para desenlace adverso a los 2-3 años.	160
Tabla 21. Índices de precisión diagnóstica y asociación de la variable ciclicidad del sistema de puntuación de <i>Burdjalov et al.</i> en las diferentes edades postmenstruales para desenlace adverso a los 2-3 años.....	160

Índice de figuras

Figura 1. Mapamundi de los nacimientos prematuros.....	23
Figura 2. Escala Bayley del desarrollo infantil.	26
Figura 3. Curva de distribución normal y puntuación de las escalas métricas de evaluación neuropsicológica.	27
Figura 4. Secuencia del desarrollo neocortical desde la semana 24 a la 40 de gestación.	32
Figura 5. En memoria de los pioneros en el examen neurológico del recién nacido.	36
Figura 6. Montaje de EEG neonatal.....	47
Figura 7. Sensibilidad en el cEEG	48
Figura 8. Frecuencias de las ondas eléctricas cerebrales.....	50
Figura 9. Discontinuidad normal y continuidad.	53
Figura 10. Maduración electroencefalográfica del recién nacido prematuro en relación con la EG/EPM.56	
Figura 11. Crisis eléctrica.	60
Figura 12. Diagrama del funcionamiento del MFC extraído de la publicación de Maynard y Prior, 1969	67
Figura 13. Procesamiento de la señal de EEG para obtener el aEEG.....	69
Figura 14. Monitores de función cerebral.	71
Figura 15. Montajes de aEEG en el neonato	71
Figura 16. Margen inferior, margen superior y ancho de la banda de aEEG.....	73
Figura 17. Comparación del trazado de fondo del aEEG entre el niño prematuro y el niño a término.	75
Figura 18. Clasificaciones del trazado de fondo del aEEG	76
Figura 19. Clasificación de los patrones de aEEG del niño prematuro de <i>Olischar et al.</i> y definición de ciclos sueño vigilia de <i>Kuhle et al.</i>	78
Figura 20. Sistema de puntuación de la maduración del trazado de fondo del aEEG de <i>Burdjalov et al.</i> .	81
Figura 21. Clasificación de las crisis eléctricas detectadas en el aEEG.....	83
Figura 22. Preparación y colocación de los electrodos.....	101
Figura 23. Montaje EEG neonatal simplificado y aEEG.....	102
Figura 24. Preparación de los registros EEG para el análisis visual.....	104
Figura 25. Trazados aEEG de niños prematuros con presencia de ciclicidad.....	105
Figura 26. Sistemas de clasificación de trazados aEEG utilizados en el estudio.	108
Figura 27. Diagrama de flujo de la población de estudio y grupos de estudio.	116
Figura 28. Diagrama de flujo de los pacientes reclutados en el estudio.	118

Figura 29. Trazados normales encontrados en la población de estudio según la clasificación de <i>Hellström-Westas et al.</i>	127
Figura 30. Trazados patológicos encontrados en la población de estudio según la clasificación de <i>Hellström-Westas et al.</i>	128
Figura 31. Ejemplos de trazados patológicos artefactados.	130
Figura 32. Efecto de los opiáceos sobre el trazado de fondo.	131
Figura 33. Duración del trazado de brote supresión y tiempo hasta la aparición del trazado discontinuo y de la ciclicidad tras bolos aislados de opiáceos o retirada de perfusión continua de opiáceos.	132
Figura 34. Crisis electroencefalográfica visualizada en la línea del EEG crudo y depresión del trazado aEEG previo al inicio y durante la crisis.	134
Figura 35. Crisis electroencefalográficas visualizadas en la línea de EEG crudo. Crisis repetidas en el aEEG y depresión del trazado de fondo previo al inicio y durante las crisis.	135
Figura 36. Fragmento de un registro aEEG de un niño prematuro de 24 semanas que muestra los 3 patrones descritos por <i>Olischar et al.</i>	136
Figura 37. Análisis visual del trazado de base para cada periodo de monitorización durante las primeras 72 horas de vida. Porcentaje de tiempo medio de cada patrón: continuo, discontinuo de alto voltaje y discontinuo de bajo voltaje, por grupos de edad gestacional.	140
Figura 38. Valoración de la variabilidad definida como cambios de patrón del trazado de fondo.	141
Figura 39. Número de cambios medio de patrón del trazado de fondo para cada edad gestacional y cada edad postnatal.	142
Figura 40. Correlación de la puntuación de <i>Burdjalov et al.</i> y sus variables con la edad gestacional. ...	143
Figura 41. Comparación de la puntuación de <i>Burdjalov et al.</i> entre los pacientes sin desenlace adverso agrupados por edad gestacional y su evolución temporal en los primeros 3 días de vida.	144
Figura 42. Número de pacientes con ciclicidad en relación al tiempo durante las primeras 72 horas de vida y por grupo de edad gestacional en los pacientes sin desenlace adverso.	145
Figura 43. Correlación de la puntuación de <i>Burdjalov et al.</i> y sus variables con la edad postmenstrual.	147
Figura 44. Correlación entre la edad postnatal y la diferencia en semanas entre la EPM estimada a partir de la puntuación total de <i>Burdjalov et al.</i> y la EPM real en los pacientes sin desenlace adverso.	148
Figura 45. Presencia o ausencia de patrón continuo según la clasificación de <i>Olischar et al.</i> para cada desenlace (precoz y a los 2-3 años) durante los primeros 3 días de vida.	153
Figura 46. Comparación de la variabilidad del trazado de fondo medida como número de cambios de patrón y de la variabilidad intragrupo entre los pacientes con y sin desenlace adverso precoz.	154
Figura 47. Número y porcentaje de pacientes con presencia o ausencia de ciclicidad en relación al tiempo en las primeras 72 horas de vida según el desenlace precoz y a los 2-3 años.	155
Figura 48. Puntuaciones obtenidas en el sistema de puntuación de <i>Burdjalov et al.</i> en los primeros tres días de vida en los pacientes sin desenlace adverso, los pacientes con desenlace adverso precoz y los pacientes con desenlace adverso a los 2-3 años.	157

Figura 49. Puntuaciones totales y de la variable de ciclicidad del sistema de puntuación de <i>Burdjalov et al.</i> obtenidas a las 30, 32, 34 y 36 semanas de edad postmenstrual en los pacientes con y sin desenlace adverso a los 2-3 años.	158
Figura 50. Diferencia entre la edad postmenstrual estimada a partir de la puntuación obtenida y la edad postmenstrual real en los pacientes con y sin desenlace adverso a los 2-3 años.	159
Figura 51. Curvas ROC de la puntuación total y de la variable ciclicidad del sistema de puntuación de <i>Burdjalov et al.</i> para desenlace adverso a los 2-3 años.	161

Abreviaturas

AAF	Ancho de asta frontal
ABC	Área bajo la curva
aEEG	Electroencefalograma integrado por amplitud
BGN	Bacilo gram negativo
BS	Brote supresión
cEEG	Electroencefalograma convencional
CIR	Crecimiento intrauterino retardado
Co	Continuo
CRIB	Clinical Risk Index for Babies
CSV	Ciclos sueño vigilia
d	Días
DAP	Ductus arterioso persistente
DBP	Displasia broncopulmonar
DC	Discontinuo
DAV	Discontinuo de alto voltaje
DBV	Discontinuo de bajo voltaje
DE	Desviación estándar
E	Especificidad
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalograma
EG	Edad gestacional
EPM	Edad postmenstrual
EC	Edad corregida
GMFCS	Gross motor function classification system
HIV	Hemorragia intraventricular
hdv	horas de vida

IBI	Intervalo interbrote
IC	Intervalo de confianza
IHPV	Infarto hemorrágico periventricular
IOT	Intubación orotraqueal
HMG-HIV	Hemorragia de matriz germinal-hemorragia intraventricular
IVL	Índice ventricular de Levene
LPV	Leucomalacia periventricular
LSB/LSBQ	Lesión de sustancia blanca / Lesión de sustancia blanca quística
MFC	Monitor de función cerebral
MI	Margen inferior
MS	Margen superior
N	Número de pacientes
μ V	Microvoltio
OR	Odds ratio
p	Probabilidad
PC	Perímetro cefálico
RNPT	Recién nacido pretérmino
RNT	Recién nacido a término
s	Semana
S	Sensibilidad
SB	Sustancia blanca
SNC	Sistema nervioso central
TDAH	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TEA	Trastornos del espectro autista
USC	Ultrasonografía/ecografía cerebral
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

RESUMEN

Introducción. El neonato prematuro es un paciente con riesgo elevado de presentar lesión cerebral y alteraciones en el neurodesarrollo. El electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG) ha mostrado una gran capacidad para determinar la gravedad del insulto hipóxico-isquémico y el pronóstico neurológico en el recién nacido a término tras asfixia perinatal. Sin embargo, en el recién nacido prematuro aún no hay consenso sobre la mejor forma de evaluar e interpretar los trazados aEEG, ni su capacidad como herramienta diagnóstica y de identificación de niños con riesgo ulterior de neurodesarrollo adverso, hecho que ha limitado su incorporación a la práctica clínica.

Objetivos. Investigar la naturaleza de las anomalías electroencefalográficas (trazados de base patológicos y crisis) presentes en esta población. Analizar las características específicas de normalidad de los patrones aEEG para cada franja de edad gestacional (EG). Analizar las características madurativas del trazado aEEG en función de la edad postmenstrual (EPM). Identificar biomarcadores aEEG de severidad de la lesión cerebral y de pronóstico de neurodesarrollo.

Métodos. Estudio de cohortes prospectivo. Periodo de estudio 2017-2019. Se monitorizó la función cerebral mediante aEEG/cEEG en una cohorte de niños prematuros ≤ 28 semanas de EG durante las primeras 72 horas de vida (fase precoz), y cada 2 semanas durante la etapa postnatal hasta la edad cercana al término (fase madurativa). Se llevó a cabo un análisis visual de los trazados aEEG utilizando 3 sistemas de clasificación: 1) los trazados patológicos y las crisis se analizaron según el reconocimiento visual de patrones de *Hellström-Westas*; 2) el análisis de la continuidad/discontinuidad y de la ciclicidad se realizó según el criterio de *Olischar*; 3) y la maduración de los trazados se estableció con el sistema de puntuación de *Burdjalov*. Se identificaron y analizaron diferentes variables aEEG (trazados patológicos, crisis, continuidad/discontinuidad, ciclicidad y características madurativas del trazado), y se evaluó la capacidad diagnóstica y predictiva de pronóstico de neurodesarrollo de las mismas. Se definió desenlace adverso precoz como la presencia de lesión cerebral moderada-grave por ecografía cerebral y/o fallecimiento en el

periodo neonatal; y desenlace adverso a la edad de 2-3 años como la presencia de alteraciones graves del neurodesarrollo.

Resultados. 69 pacientes de EG media 26.3 (± 1.4) semanas fueron incluidos en el estudio (49 monitorizados en la fase precoz y 57 en la fase madurativa). En 17 (24.6%) pacientes se detectó lesión cerebral moderada-grave por ecografía cerebral. 21 (30.4%) pacientes presentaron un desenlace adverso precoz. De los pacientes supervivientes (63) se evaluó el neurodesarrollo en el 88.8% (56) con una edad media de 2.9 (± 0.5) años, de los cuales 12 (21.4%) presentaron un desenlace adverso. El trazado dominante encontrado en la fase precoz fue el patrón discontinuo, presente en 39 (80%) de los pacientes. 10 (20.4%) tuvieron un trazado dominante de brote supresión. En 14 de 17 (82.3%) pacientes que recibieron opiáceos se produjo un cambio del trazado de fondo de discontinuo a brote supresión/inactivo. La presencia de crisis en las primeras 72 horas fue del 2%. El porcentaje de actividad discontinua/continua, la presencia de ciclicidad y la amplitud del margen inferior del trazado de fondo en la fase precoz fueron similares entre los niños ≤ 26 semanas y diferentes de los niños de 27 y 28 semanas de EG. El trazado aEEG en la fase precoz demostró ser una herramienta de estudio poco sensible pero específica para detectar un desenlace adverso precoz (S 41.2%, E 100%, VPP 100%, VPN 76.2%) y un desenlace adverso a la edad de 2-3 años (S 37.5%, E 100%, VPP 100%, VPN 84.8%). En la fase madurativa, los retrasos madurativos del trazado aEEG de ≥ 2 semanas a las 32, 34 y 36 semanas de EPM se asociaron a desenlace adverso a los 2-3 años, siendo la ciclicidad a las 32 semanas de EPM la variable más precisa (S 72.7%, E 85%, VPP 57.1%, VPN 91.9%).

Conclusiones: La presencia de un trazado patológico (brote supresión e inactivo) en las primeras 72 horas de vida en el niño prematuro menor de 28 semanas de EG, es un marcador específico aunque poco sensible de lesión cerebral moderada-grave y/o muerte, y de alteraciones graves en el neurodesarrollo a la edad de 2-3 años. La sedación con opiáceos altera la función cerebral, provocando una marcada supresión del trazado de fondo y pérdida de la variabilidad. La prevalencia de crisis electroencefalográficas en esta

población de niños prematuros es baja. Una maduración del trazado aEEG acorde a la edad postmenstrual es altamente predictiva de neurodesarrollo sin alteraciones graves.

ABSTRACT

Brain function assessment by amplitude integrated electroencephalography in preterm infants ≤ 28 weeks gestational age: normative data and biomarkers of brain damage and neurodevelopment

Introduction. Preterm infants are at high risk of brain damage and adverse neurodevelopmental outcomes. The amplitude integrated electroencephalography (aEEG) has been proven to be a good tool to establish the severity of a hypoxic-ischemic insult and the neurological outcome in the term neonate with perinatal asphyxia. However, in the preterm infant, there is not yet a consensus on the best system to assess the aEEG background, and its value as a diagnostic and prognostic tool has not been well established among this population. Thus, its incorporation into clinical practice is limited.

Aims. To investigate the nature of the electroencephalographic abnormalities (abnormal backgrounds, seizures) present among this population. To analyze the specific characteristics of the normal aEEG patterns for each gestational age (GA). To analyze the maturational characteristics of the aEEG background for each postmenstrual age (PMA). To identify aEEG biomarkers of brain damage and neurodevelopmental outcome.

Methods. This is a prospective cohort study. The study period was 2017-2019. Brain function was assessed by aEEG/cEEG in a cohort of preterm infants ≤ 28 weeks of GA during the first 72 hours of life (early phase) and every two weeks until the near-term age (maturational phase). A visual analysis of the aEEG tracings was performed using 3 classification systems: 1) abnormal patterns and seizures were analyzed following the pattern recognition system of *Hellström-Westas*; 2) continuity/discontinuity and cycling of the background were analyzed following the criteria of *Olischar*; 3) and the maturation of the background

was evaluated following the scoring system described by *Burdjalov*. Different aEEG variables were identified and analyzed (abnormal patterns; seizures; continuity/discontinuity; cycling and maturational characteristics of the background) and their diagnostic and prognostic value were evaluated. Short-term adverse outcome was defined as moderate-severe brain lesion on brain ultrasound and/or death within the neonatal period. Adverse outcome at the age of 2-3 years was defined as the presence of severe neurodevelopmental abnormalities.

Results. 69 patients with a mean GA of 26.3 (\pm 1.4) weeks were included in the study (49 were assessed in the early phase and 57 in the maturational phase). In 17 (24.6%) patients a moderate-severe brain lesion was diagnosed by brain ultrasound. 21 (30.4%) patients had an adverse short-term outcome. Neurodevelopment was assessed in 56 of the 63 surviving infants (88.8%) at a mean age of 2.9 (\pm 0.5) years, of which 12 (21.4%) had an adverse outcome. The dominant background pattern during the early phase was the discontinuous pattern, present in 39 (80%) of the patients. 10 (20.4%) patients had a burst-suppression dominant pattern. In 14 of the 17 (82.3%) patients who received opioids, the background changed from a discontinuous pattern to a burst-suppression/inactive pattern. Seizures within the first 72 hours of life were present in 2% of the patients. The percentage of discontinuous/continuous activity, the presence of cycling and the amplitude of the lower margin of the tracing in the early phase were similar among infants \leq 26 weeks and different from infants of 27 and 28 weeks of GA. The aEEG background in the early phase proved to be a specific but not sensitive predictive tool of adverse short-term outcome (Sensitivity 41.2%, Specificity 100%, PPV 100%, NPV 76.2%) and of adverse outcome at the age of 2-3 years (Sensitivity 37.5%, Specificity 100%, PPV 100%, NPV 84.8%). During the maturational phase, delays on the aEEG maturation \geq 2 weeks at 32, 34 and 36 weeks of PMA were associated with an adverse outcome at the age of 2-3 years. The cycling of the background at the age of 32 weeks PMA was the most precise maturational variable (Sensitivity 72.7%, Specificity 85%, PPV 57.1%, NPV 91.9%)

Conclusions. The presence of an abnormal aEEG background (burst-suppression or inactive) within the first 72 hours of life in preterm infants ≤ 28 weeks of GA, is a specific but not sensitive marker of moderate-severe brain lesion and/or death, and of severe neurodevelopmental abnormalities at the age of 2-3 years. Sedation with opioids affects the brain function, suppresses the aEEG background, and causes a loss of variability. The prevalence of electroencephalographic seizures among this population of preterm infants is low. The maturation of the aEEG background in accordance to the PMA highly predicts a neurodevelopmental outcome with no severe abnormalities.

1. Introducción

1. INTRODUCCIÓN

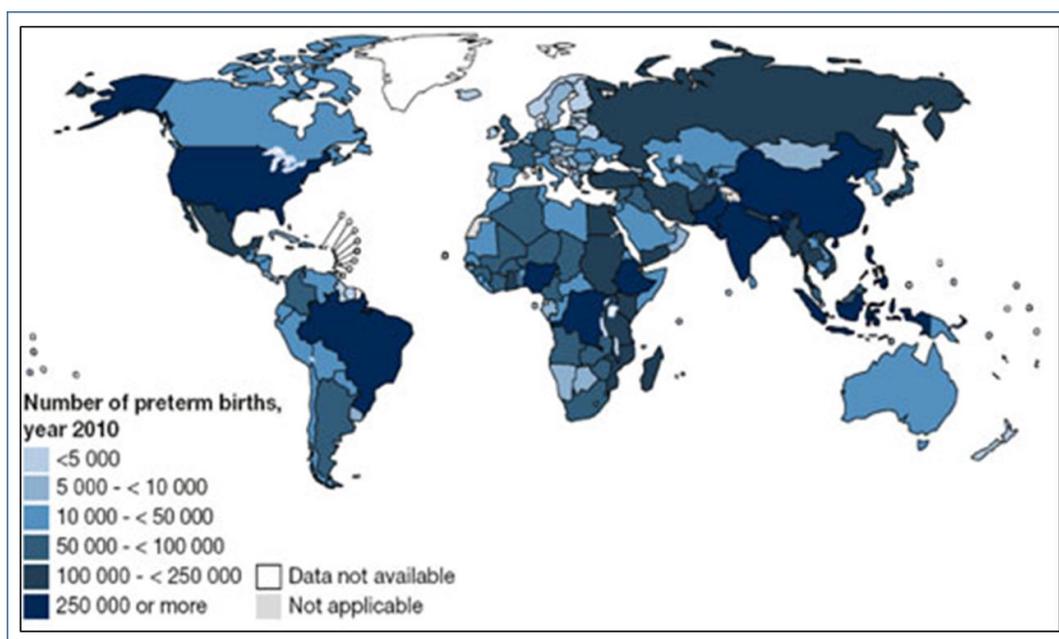
Los avances en la medicina perinatal han aumentado la supervivencia de los niños muy prematuros y extremadamente prematuros, pero estos avances no han venido acompañados de una disminución en la morbilidad neurológica a largo plazo (1). Entre un 5-10 % de los supervivientes tienen un trastorno motor permanente, y hasta un 50 % muestran discapacidades en múltiples áreas del neurodesarrollo en la edad escolar, siendo amplio el espectro de disfunciones neurocognitivas que incluyen trastornos del aprendizaje y del lenguaje, problemas con la lectura y memoria, déficits de atención y socialización, trastornos del espectro autista y déficits neurosensoriales (2–5). Estos trastornos cognitivos y del desarrollo constituyen la secuela predominante en los grandes inmaduros, y en muchos casos persiste en la vida adulta. Los programas de intervención para reducir la discapacidad en esta población son ya una realidad (6). Por ello, la identificación temprana mediante biomarcadores específicos de los niños con riesgo de pronóstico neurológico adverso es prioritaria. El examen neurológico, la electroencefalografía y la neuroimagen se han utilizado tradicionalmente como herramientas para establecer el pronóstico neurológico en el recién nacido a término. Sin embargo, la inmadurez del sistema nervioso central (SNC) en el niño prematuro, así como los eventos que acontecen en la etapa postnatal durante un periodo crítico del desarrollo cerebral, dificultan la interpretación de estas pruebas y la clasificación precoz de los pacientes según el riesgo.

1.1. Epidemiología de la prematuridad, supervivencia y secuelas

Se estima que cada año nacen en el mundo unos 15 millones de niños prematuros, y más de un millón de ellos mueren poco después del nacimiento (7). Las complicaciones derivadas de la prematuridad son la principal causa de muerte entre los niños menores de 5 años de edad (8). Más del 60% de los partos prematuros se producen en África y el sudeste asiático (*figura 1*) (9). En los países más pobres, de media, el 12% de los niños nacen demasiado pronto, en comparación con el 9% en los países de mayores ingresos; siendo el rango global de nacimientos prematuros del 5 al 18% del total de nacimientos. En muchos países

con ingresos bajos, las principales causas de los nacimientos prematuros incluyen infecciones bacterianas, malaria, VIH y altas tasas de embarazo adolescente. En los países con ingresos elevados, el aumento en el número de nacimientos prematuros está vinculado con el aumento en el consumo de drogas de fertilidad y el uso de técnicas de reproducción asistida, que resultan frecuentemente en embarazos múltiples. En países tanto pobres como ricos, muchos nacimientos prematuros siguen siendo inexplicables (7).

Figura 1. Mapamundi de los nacimientos prematuros



De “Born Too Soon: the Global Action Report on Preterm Birth, WHO”(9)

El niño prematuro se define como aquel neonato nacido antes de la semana 37 de gestación y se dividen en sub-categorías según la edad gestacional (10):

- ✓ Prematuro extremo: edad gestacional < 28 semanas.
- ✓ Muy prematuro: edad gestacional 28 a < 32 semanas.
- ✓ Prematuro moderado: edad gestacional 32 a < 34 semanas.
- ✓ Prematuro tardío: edad gestacional 34 a < 37 semanas.

Una vez que nacen es también importante conocer la terminología de las diferentes edades que se emplean durante el proceso madurativo de los niños prematuros (11):

- ✓ Edad gestacional (EG): edad en semanas desde la fecha de última regla de la madre hasta el nacimiento.
- ✓ Edad cronológica: edad desde el nacimiento.
- ✓ Edad postmenstrual (EPM): equivale a la suma de la edad gestacional en semanas y la edad cronológica en semanas. Se emplea durante el periodo neonatal para saber en qué fase madurativa se encuentra el niño.
- ✓ Edad corregida (EC): edad que tendría el niño si hubiera nacido a término en la semana 40, es decir, en la fecha prevista de parto de la madre. Se corrige la edad durante los primeros 2-3 años para las curvas de crecimiento, hitos del neurodesarrollo y escalas métricas de neurodesarrollo.

De los 15 millones de niños prematuros que nacen al año en el mundo, 1.6 millones son muy prematuros y 0.8 millones extremadamente prematuros (7). Existe una diferencia dramática en la supervivencia de los niños prematuros dependiendo del país en el que nacen. Así, más del 90% de los niños prematuros extremos nacidos en países con ingresos bajos fallecen en los primeros días de vida, mientras que en los países con ingresos elevados fallecen un 20-25% (12). Se estima que la supervivencia libre de morbilidad (respiratoria, gastrointestinal, neurológica, etc.) entre los niños más prematuros se sitúa en 5-11% en los niños de 24 semanas de gestación, 20% en los de 25 semanas, 35% en los de 26 semanas, 45% en los de 27 semanas y 55-60% en los de 28 semanas (13).

En España un 7% de los recién nacidos son prematuros, la mayoría prematuros moderados a tardíos. La Sociedad Española de Neonatología recoge los datos de casi 70 unidades de neonatología españolas y en la última década han registrado una media anual de 290 nacimientos a las 24-25 semanas de gestación,

475 nacimientos a las 26-27 semanas, y 2580 nacimientos a las 28-29 semanas (14). La mortalidad media española registrada en los niños prematuros extremos y muy prematuros se recoge en la *tabla 1*.

Tabla 1. Mortalidad en España de los niños < 32 semanas de edad gestacional.

Edad gestacional (semanas)	Mortalidad (%)
24	55
25	35
26	20
27	13
28	7
29	5
30	3.5
31	2

Las secuelas neurológicas de la prematuridad y sus tratamientos implican alteraciones funcionales y estructurales del sistema nervioso central para toda la vida. A pesar de las mejoras en el cuidado perinatal de las últimas tres décadas, la tasa de secuelas en el neurodesarrollo entre niños ex-prematuros, especialmente muy prematuros y prematuros extremos, sigue siendo alta (15). Aunque es una población con mayor riesgo de desarrollar lesiones del SNC (hemorragia intraventricular, infarto hemorrágico periventricular, ventriculomegalia, lesión cerebelosa y lesión de sustancia blanca), estas lesiones cerebrales diagnosticadas por neuroimagen no justifican todas las discapacidades ulteriores detectadas en esta población.

Durante los primeros 3 años de vida, la prueba de evaluación neuropsicológica más utilizada, aunque no la única, para detectar alteraciones o retrasos en el neurodesarrollo es la escala Bayley de desarrollo infantil (16,17). Es una escala métrica de evaluación diseñada para medir el desarrollo cognitivo, del lenguaje, motor, adaptativo y socioemocional. Para aplicar dicha escala se precisa de la interacción entre

el niño y el examinador (*figura 2*). Cuando no es posible llevar a cabo el test, bien por falta de colaboración del niño o bien por dificultad de las familias para acudir a la consulta, se utilizan instrumentos de cribado basados en el testimonio de los padres. Ejemplos de este tipo de test son el ASQ (Ages and Stages Questionnaire), el PARCA (Parent Report of Children's Abilities questionnaire) y el DP (Developmental Profile) (18–21).

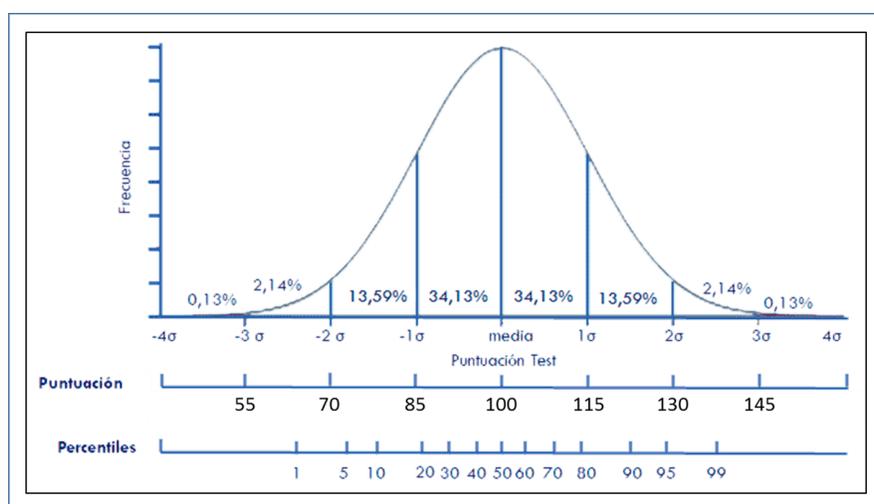
Figura 2. Escala Bayley del desarrollo infantil.



La mayoría de las puntuaciones obtenidas en estos test de neurodesarrollo, y en los que se utilizan en edades más avanzadas, siguen una distribución normal, de manera que una puntuación de 100 equivale a la puntuación media de la población (*figura 3*). La definición más reciente de neurodesarrollo alterado basándose en la puntuación obtenida en la escala Bayley incluye las siguientes categorías: discapacidad moderada (70-84), grave (55-69 para la escala cognitiva y 47-69 para la escala motora) y profunda (<55

para la escala cognitiva y <47 para la escala motora) (2). Es importante resaltar que a pesar de que muchas de las publicaciones científicas en el área de la neonatología utilizan como desenlace la valoración del neurodesarrollo a los 2 años, ésta predice débilmente el neurodesarrollo a largo plazo ya que sólo en un 50% de los niños se mantiene estable la puntuación en las escalas métricas de neurodesarrollo, pudiendo ésta mejorar en el tiempo (22).

Figura 3. Curva de distribución normal y puntuación de las escalas métricas de evaluación neuropsicológica.



La puntuación de 100 equivale a la puntuación media de la población. Casi el 70% de la población obtiene puntuaciones entre 85 y 115 para los distintos test de evaluación neuropsicológica.

En un 25-50% de los niños extremadamente prematuros se detecta un retraso cognitivo en los primeros años de vida. Las lesiones del SNC diagnosticadas mediante pruebas de neuroimagen, la displasia broncopulmonar, las gestaciones múltiples, el sexo masculino y un nivel sociocultural bajo de la madre son factores de riesgo asociados al retraso cognitivo (15,23–26). En edades posteriores, cuando alcanzan la edad escolar, hasta un 30-70% de estos niños presentan peor rendimiento académico, además de problemas de atención y emocionales, alteraciones de la coordinación visomotriz y del procesamiento visoespacial, de

memoria y de adaptación (27,28). Hasta un 30% de los niños prematuros extremos obtienen, en la edad escolar, puntuaciones por debajo de la media -2DE en escalas métricas cognitivas (28). En la adolescencia y edad adulta se ha detectado una mayor incidencia de déficits en las funciones ejecutivas superiores necesarias para regular el comportamiento y para planificar estrategias de alcance de objetivos, repercutiendo en los logros académicos de esta población (23,29,30).

El desarrollo del lenguaje es de vital importancia ya que es la roca sobre la que se asientan la comunicación, los procesos cognitivos, la lectoescritura y las interacciones sociales. Los niños prematuros tienen mayor riesgo de presentar alteraciones del lenguaje como retraso o deficiencias del lenguaje expresivo, del lenguaje receptivo, de la fonación, de la memoria verbal a corto plazo y de la comprensión de la gramática (31–34). Hasta un 55% de los niños muy prematuros presentan un retraso del lenguaje receptivo a los 2-3 años y un 15% del lenguaje expresivo, tratándose en la mitad de los casos de retrasos graves (35,36). En la edad escolar se traduce en alteraciones de la lectoescritura y del léxico que repercuten en el aprendizaje (34).

La prevalencia de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se estima en un 3.5-5% en niños y adolescentes, y puede persistir en el tiempo, estimándose una prevalencia del 2.5% en adultos (37). Los niños y adolescentes con TDAH frecuentemente alcanzan menos logros académicos, tienen baja autoestima y mayor tendencia a un comportamiento antisocial y al abuso de drogas, además de mayor implicación en actividades criminales y accidentes de tráfico (38). Los niños prematuros, y en especial los muy prematuros y prematuros extremos, tienen 2-3 veces mayor riesgo de TDAH que los niños a término (39). Sin embargo, cabe resaltar que la asociación es mayor con la falta de atención que con la hiperactividad (40). Se desconocen las causas por las que este trastorno es más frecuente en esta población, pero probablemente uno de los múltiples mecanismos involucrados de base sea la dificultad que presentan algunos niños para el procesamiento visual de la información, de manera que se desorganizan desde el punto de vista conductual ante estímulos múltiples simultáneos. También se ha reportado una mayor

prevalencia de trastornos de ansiedad en los niños ex-prematuros en edad escolar. En general, las lesiones cerebrales y los problemas socioeconómicos de las familias aumentan el riesgo de patología psiquiátrica en estos niños (41). Recientemente se ha descrito también una asociación entre la presencia de crisis en el periodo neonatal en niños extremadamente prematuros y alteraciones en el desarrollo socioemocional y de la conducta adaptativa (42).

En los niños nacidos muy prematuros y extremadamente prematuros además se ha identificado una prevalencia notablemente más elevada de trastornos del espectro autista (4-6%) respecto a la población general (0.5-2%) (41,43). Si bien, los niños prematuros moderados y tardíos también tienen mayor riesgo (2-2.5%) (44). Así, la prevalencia global de trastornos del espectro autista (TEA) entre los niños ex-prematuros se ha estimado en diferentes estudios en un 2-7%, siendo el riesgo mayor a menor edad gestacional (44,45). Se ha documentado además la presencia de rasgos autistas en un 6-20% de niños ex-prematuros (46). Se especula que los TEA se desarrollan en individuos con una vulnerabilidad biológica de base que son expuestos a factores estresantes exógenos de grado variable, todo ello en un periodo crítico del desarrollo cerebral durante la vida intrauterina y la vida postnatal inmediata (47,48). En la última década se ha visto además que las lesiones del cerebelo en los niños prematuros son más frecuentes de lo que inicialmente se pensaba y se sabe que se asocian a mayor riesgo de TEA (49).

La parálisis cerebral es un grupo de trastornos permanentes del desarrollo del movimiento y la postura, causantes de limitación de la actividad, que son consecuencia de una lesión no progresiva sobre el cerebro en desarrollo, en la época fetal o primeros años de vida. (50). Se puede clasificar según el tipo (espástica, disquinética o distónica) y la topografía (número de miembros afectados o localización -monoplejía, diplejía, hemiplejía y cuadriplejía-). La prematuridad supone el 50% de las causas de parálisis cerebral. Afecta a un 1-2% de los niños prematuros de 32-34 semanas de gestación, a un 5% de los niños que nacen por debajo de las 32 semanas y a un 5-15% de los que nacen antes de las 28 semanas (28,51,52). El tipo de parálisis cerebral más frecuente en los niños ex-prematuros es la diplejía espástica (40-80% de

los casos). La hemorragia intraventricular grado 3, el infarto hemorrágico periventricular y la leucomalacia periventricular son factores de riesgo de parálisis cerebral (3). Para clasificar la gravedad de la parálisis cerebral, se utiliza una categorización de la capacidad funcional motora gruesa de los pacientes mediante la “Gross Motor Function Classification System” (GMFCS) (53). En un 20-35% de los niños prematuros se puede presentar además una distonía transitoria (tono extensor aumentado y movimientos atípicos) con un pico de incidencia máxima a los 7 meses de edad corregida. La presencia de esta distonía transitoria durante el primer año de vida aumenta el riesgo de alteraciones motoras posteriores pero, como su propio nombre indica, también puede desaparecer (54,55). La parálisis cerebral moderada a grave (GMFCS > 2) es la anomalía motora más incapacitante asociada a la prematuridad pero la menos frecuente, 2.5-8% en los niños extremadamente prematuros. Los déficits en la coordinación motora fina y gruesa se observan hasta en un 30-50% de los niños muy prematuros y prematuros extremos (12,28,56,57). A estas anomalías de la coordinación motora se les ha denominado “trastorno del desarrollo de la coordinación”. Este trastorno incluye alteraciones de la destreza manual, problemas para apuntar a un objetivo, problemas para capturar un objeto en movimiento y alteraciones del equilibrio que interfieren significativamente en el desarrollo de actividades diarias. No es infrecuente que el diagnóstico de esta entidad no se realice hasta la edad escolar y persista en la edad adulta con un importante impacto funcional y emocional (58,59).

Los déficits neurosensoriales visuales y auditivos son poco frecuentes pero tienen importantes repercusiones a largo plazo. La incidencia de ceguera y/o sordera significativa es mayor a menor edad gestacional. En los niños extremadamente prematuros se han descrito incidencias de ceguera bilateral del 0.3-2.5% y de sordera bilateral que requiera audífonos o implantes cocleares del 1-9% (12,28,51,60).

Finalmente, otra patología neurológica que igualmente es más frecuente entre la población de niños ex-prematuros es la epilepsia. La prevalencia global de epilepsia entre los niños ex-prematuros es del 1-3%, levemente superior que en la población general (0.5%) (52,61–63). En los niños muy prematuros el riesgo es del 2.5-3%, en los prematuros moderados del 1-2% y en los tardíos del 0.75-1% (52,61). Sin

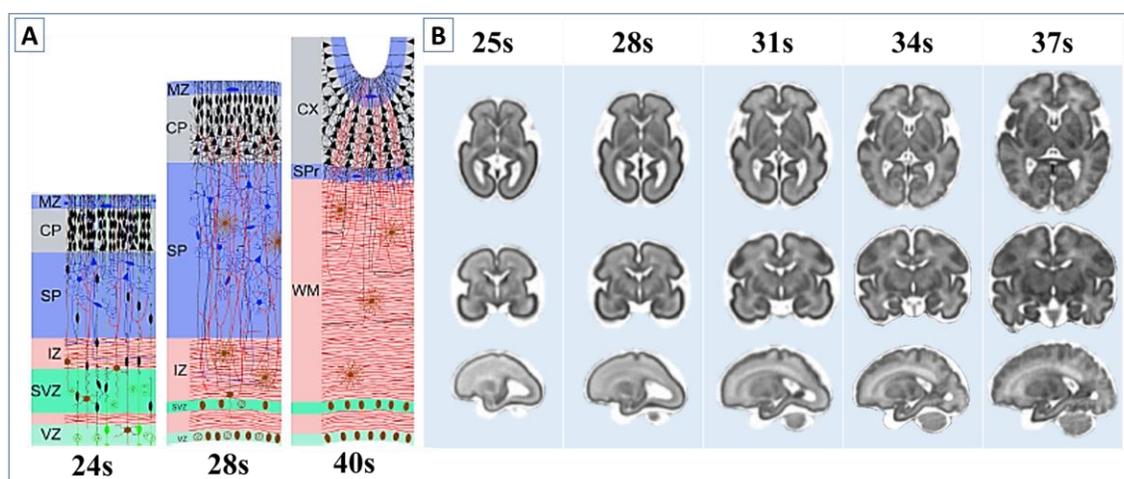
embargo, en los niños con lesiones (especialmente la lesión de sustancia blanca) o malformaciones cerebrales, la prevalencia aumenta a un 10-25% (61,62,64). Haber presentado convulsiones en el periodo neonatal aumenta también el riesgo de epilepsia ulterior hasta un 30% (65).

1.2. El cerebro del recién nacido prematuro: maduración estructural y funcional

Durante el tercer trimestre de gestación el cerebro duplica su tamaño y la corteza multiplica su superficie x4 produciéndose el plegamiento cortical y la girificación (*figura 4*). Desde el punto de vista celular, varios mecanismos ocurren simultáneamente. La proliferación celular se completa casi por completo para la semana 22 de gestación, la migración neuronal radial termina en torno a las 26 semanas y la migración tangencial tras el nacimiento a término (66). En este momento del desarrollo, la densidad neuronal, la sinaptogénesis, la diferenciación celular, la reorganización sináptica y la apoptosis se desarrollan rápidamente. El plegamiento cortical empieza de manera lenta y progresa rápidamente a partir de la semana 31 de gestación y hasta la 39, con pequeños cambios tras el nacimiento y durante la infancia. Se debe a la migración en oleadas de neuronas desde la subplaca hacia la placa cortical (67). La subplaca se define como la capa celular transitoria localizada por encima de la zona intermedia y por debajo de la placa cortical en la corteza cerebral en desarrollo. Es la estructura funcional clave para el desarrollo normal de la corteza cerebral del neonato (68). En el niño prematuro la subplaca es 1.5-4 veces más gruesa que la placa cortical, alcanzando su máximo espesor en torno a las 28 semanas de gestación. Está compuesta por distintas subpoblaciones neuronales desde el punto de vista morfológico y bioquímico. Las fibras aferentes y eferentes de la subplaca proyectan a y desde la corteza, el tálamo y, a través del cuerpo calloso, el hemisferio contralateral. Las neuronas de la subplaca empiezan a interactuar con fibras aferentes talámicas entre las 23 y 25 semanas de gestación. La subplaca interviene en: 1) la maduración funcional de las proyecciones tálamo-corticales ya que las aferencias talámicas esperan en la subplaca a que sus células diana migren a la capa cortical antes de redirigirse a ella; 2) la correcta ordenación de la citoarquitectura de

la corteza dependiente de actividad eléctrica ya que es un sustrato de actividad neuronal endógena; 3) la migración radial de las neuronas (69). Las primeras sinapsis tálamo-corticales aparecen después de la semana 26 de gestación. Surge entonces un doble circuito transitorio de conexiones cerebrales con complejas interacciones entre las aferencias talámicas y la placa cortical en continuo desarrollo, y la subplaca que va involucionando hasta desaparecer en torno a la edad del término (*figura 4*). La sinaptogénesis tálamo-cortical empieza en las zonas profundas de la corteza antes de que se desarrollen, a partir de la semana 28 de gestación, las capas más superficiales de la misma, conectando así la placa cortical con el entorno y marcando el nicio de las funciones sensoriales corticales. Las interneuronas se desarrollan progresivamnete siguiendo a las células piramidales que van a modular. Entre la semana 29 y 34 de gestación empieza a desarrollarse la conectividad intra e interhemisferica generándose sinapsis a corta y larga distancia (70). En este momento del desarrollo, el sistema vascular que es frágil y carece de adecuada autorregulación, se desarrolla en paralelo con las redes neuronales y establece las primeras columnas corticales (71). La mielinizacion ocurre de manera gradual y asíncrona entre diferentes áreas corticales (72).

Figura 4. Secuencia del desarrollo neocortical desde la semana 24 a la 40 de gestación.



A: Secuencia del desarrollo neocortical desde la semana 24 (placa cortical -CP-) a la 40 (córtex -CX-) en la que ya consta de 6 capas neuronales organizadas y sólo queda un remanente de la subplaca. MZ: zona marginal; WM: sustancia blanca; IZ: zona intermedia; VZ/SVZ: zona sub/ventricular. De Kostovic et al (66). **B:** Secuencia del plegamiento cortical de la semana 25 a la 37. De Gholipour et al (73).

La actividad EEG de los niños prematuros refleja estos mecanismos tan dinámicos (sinaptogénesis, diferenciación celular, migración, girificación y mielinización) y por ello se caracteriza por cambios muy dinámicos semana a semana de edad gestacional y/o postmenstrual.

Las características del EEG durante esta fase del desarrollo pueden tener dos bases fisiopatológicas (74):

➤ Características o elementos del EEG dependientes de redes neuronales en continua evolución: la continuidad/discontinuidad, la sincronía, el voltaje o amplitud de las ondas, la frecuencia de las ondas y la reactividad. La actividad EEG del prematuro extremo se caracteriza por brotes de actividad eléctrica interrumpidos por periodos de atenuación o “reposo” de la actividad. Se considera que estos brotes de actividad espontánea de los circuitos neuronales son fundamentales para el desarrollo normal de la corteza y que están presentes incluso antes de que las funciones sensoriales se desarrollen. Aparecen desde la semana 20 de gestación y se generan en la subplaca sin depender, al menos en esta fase tan temprana del desarrollo, de estímulos externos ni de aferencias talámicas. Los brotes se acompañan de un aumento del flujo sanguíneo cerebral, lo que se denomina acoplamiento neurovascular y no está claro si el cambio hemodinámico precede al brote y lo desencadena. Los voltajes máximos de las ondas y las frecuencias cambian a mayor edad gestacional debido al desarrollo progresivo de redes neuronales corticales. Desde la semana 23 de gestación se observa sincronía entre los brotes originados en ambos hemisferios. Esta sincronía desaparece transitoriamente en las semanas 28-29 para después reaparecer gradualmente y ser completa a partir de las 35-36 semanas de gestación. No está claro cuales son los mecanismos que rigen la sincronía pero se cree que no dependen de las conexiones neuronales sino de mecanismos no sinápticos de tipo bioquímico. El correlato electroencefalográfico de los estados de conducta (vigilia, sueño activo, sueño tranquilo) empieza a las 30-31 semanas de gestación cuando

las redes neuronales subcorticales involucradas en el sueño empiezan a modular e interactuar con las redes tálamo-corticales.

➤ Características o elementos del EEG dependientes de generadores corticales y subcorticales específicos de determinadas edades gestacionales: los grafoelementos madurativos (patrones o complejos de actividad que se repiten). A medida que el cerebro se desarrolla, diferentes tipos de generadores endógenos transitorios emergen de la semana 24 a la 42 de gestación y originan grafoelementos propios de unas edades gestacionales y localizaciones. Algunos grafoelementos como los cepillos delta o delta brushes (ondas delta con actividad beta superpuesta) tienen diferentes generadores y localizaciones. No está clara la función de estos generadores, pero parece estar relacionada con el desarrollo de los sistemas sensoriales.

La calidad y la cantidad de actividad eléctrica cerebral precoz parece jugar un rol muy importante en el desarrollo de la conectividad neuronal, la microestructura y el crecimiento cerebral durante la prematuridad (75).

1.3. Herramientas de evaluación en neurología neonatal

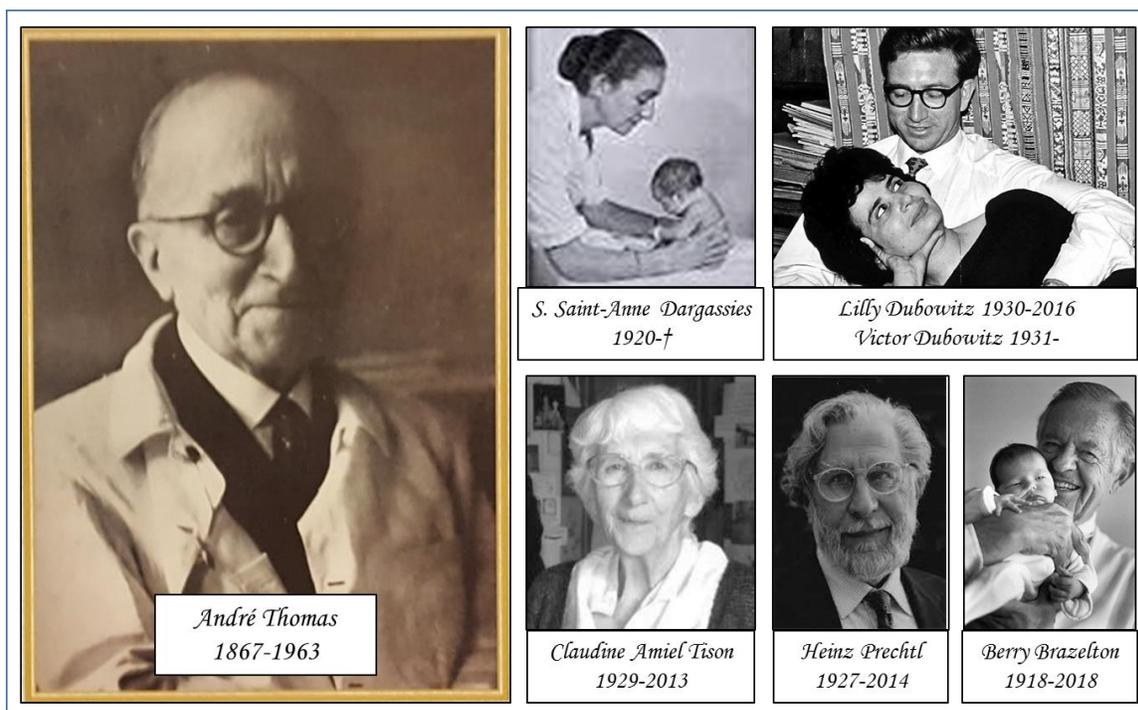
1.3.1. Examen neurológico

El examen neurológico es la herramienta diagnóstica más potente en el campo de la neurología. Permite establecer la integridad o alteración funcional del SNC y la gravedad de la misma, así como hacer un uso juicioso de pruebas complementarias. Aporta, además, información para establecer el pronóstico. Sin embargo, a diferencia de otras edades de la vida, en la patología neurológica neonatal el examen pocas veces localiza la lesión anatómica, ya que insultos focales al SNC cursan frecuentemente con una disfunción generalizada. Por este motivo, la obligada historia clínica y conocer el propósito del examen neurológico estructurado, ayudan a interpretar las manifestaciones neurológicas (76). En el recién nacido pretérmino, la

adecuada interpretación del examen neurológico requiere de conocimiento de la maduración funcional del SNC según la edad gestacional o postmenstrual.

En la segunda mitad del siglo pasado, la escuela francesa de neurología iniciada por André Thomas cambió la aproximación al examen neurológico del recién nacido, visto hasta entonces como un ser regido únicamente por reflejos de origen subcortical (77,78). Se gesta entonces el primer examen neurológico neonatal estructurado. En los años 70, su discípula Suzanne Saint-Anne Dargassies, aplicando la metodología de André Thomas, estudió los cambios que se producían evolutivamente en los niños prematuros en cuanto a los reflejos, las respuestas motoras y el tono, estableciendo una secuencia ordenada de hitos neuromadurativos (79). Estos hitos son la expresión clínica de la maduración neuroanatómica y neurofuncional del feto intraútero y del niño prematuro extraútero (80). Así, los esquemas disponibles a día de hoy, de examen neurológico sistemático y estructurado, aplicables al niño prematuro, no sólo evalúan la integridad del SNC sino además la madurez del mismo. Estos esquemas perfilan el método de valoración iniciado por la escuela francesa añadiendo descripciones más estandarizadas y cuantitativas de los ítems a examinar haciendo más fácil su aplicación. Ejemplos de ello son el “examen neurológico de Amiel Tison para el neonato a término o a las 40 semanas de edad corregida” (81), también de la escuela francesa, y el “examen neurológico del hospital de Hammersmith” desarrollado por Dubowitz et al (82). Ambos extienden las directrices del examen neurológico al lactante y niño pequeño. André Thomas no fue el único pionero en el campo de la neurología neonatal, al mismo tiempo Heinz Prechtl en Holanda desarrolló otro tipo de evaluación e incorporó de manera novedosa la valoración del complejo repertorio de movimientos espontáneos y su desarrollo ontogénico del niño pretérmino, a término y del lactante pequeño. Son los denominados “movimientos generales” (83,84). En la misma época, en EEUU, psicólogos estudiaban el comportamiento y por tanto la neuroconducta del recién nacido, siendo finalmente Berry Brazelton quien desarrolló la primera escala para la evaluación del comportamiento neonatal (NBAS) (85). Tanto Claudine Amiel-Tison como Lilly & Victor Dubowitz incorporaron muchos de estos conceptos de valoración de la neuroconducta a sus exámenes neurológicos estructurados.

Figura 5. En memoria de los pioneros en el examen neurológico del recién nacido.



El examen neurológico aporta por sí solo, independientemente de los hallazgos en las pruebas de neuroimagen, la capacidad de discriminar los niños con respuestas neurológicas subóptimas (86). El examen aislado a la edad equivalente al término no es suficiente pero la persistencia de signos de disfunción neurológica durante su estancia hospitalaria y en los primeros meses de edad corregida alertan de riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo (87–89). La valoración de los movimientos generales de Prechtl ha demostrado ser la herramienta clínica con capacidad predictiva más precoz, en los primeros 3 meses de edad corregida (90,91). El valor predictivo del método de Prechtl ha sido extensamente evaluado tanto en niños a término como pretérmino. Este método establece tres etapas de movimientos generales diferentes: los movimientos generales del neonato pretérmino, los movimientos de contoneo del neonato a término y los movimientos de ajeteo del lactante de 3-4 meses. Los movimientos generales del neonato pretérmino y a término se clasifican como normales, pobre repertorio, espasmódicos-sincronizados y caóticos; y los

movimientos de ajetreo del lactante como presentes, ausentes y anómalos. En los niños prematuros, la presencia persistente en evaluaciones seriadas semanales de un patrón de movimientos espasmódico-sincronizado es altamente predictivo de desarrollo ulterior de parálisis cerebral espástica pero es la ausencia de movimientos de ajetreo confirmada entre las 9 y 20 semanas de edad corregida quien tiene mayor valor predictivo de alteraciones en el neurodesarrollo posterior (92–94). Este método es muy sensible y específico para el diagnóstico de parálisis cerebral. Su capacidad para predecir alteraciones en otras áreas del neurodesarrollo es menor (95,96), si bien, un análisis detallado de alteraciones cualitativas menores del repertorio motor podría alertar sobre niños en riesgo de alteraciones cognitivas por estar mermada su capacidad de interactuar con el entorno (97). El uso combinado de un examen neurológico estructurado y la observación de los movimientos generales mejora la capacidad predictiva de alteración en el neurodesarrollo (98).

Una parte esencial del examen neurológico, frecuentemente olvidada, es la medición del crecimiento del perímetro cefálico que refleja el crecimiento del cerebro (99). Un pobre crecimiento del perímetro cefálico durante el periodo neonatal y tras el alta se asocia fuertemente a alteraciones motoras y cognitivas posteriores (100,101).

Así, el uso combinado del examen neurológico estructurado, la observación de los movimientos generales, el crecimiento del perímetro cefálico y las pruebas de neuroimagen optimiza la capacidad predictiva de riesgo de alteración del neurodesarrollo (102,103).

1.3.2. Neuroimagen y lesión cerebral del niño prematuro

Las discapacidades en el área del neurodesarrollo son altamente prevalentes en la población de niños prematuros. La encefalopatía de la prematuridad engloba la constelación de signos clínicos que afectan al área motora, neurocognitiva y de la conducta (104). Este amplio espectro de discapacidades tienen su base neuropatológica en un amplio espectro de lesiones cerebrales: la hemorragia intraventricular

y sus complicaciones, el infarto hemorrágico periventricular y la hidrocefalia posthemorrágica, la lesión focal periventricular y difusa de la sustancia blanca y las lesiones cerebelosas. Todo ello en un cerebro inmaduro y en un periodo ventana crítico de desarrollo y crecimiento cerebral (104).

Los estudios de neuroimagen en la población de prematuros nos indican que la lesión de sustancia blanca en todo su espectro es la lesión cerebral más frecuente, estando presente en más del 50% de los prematuros de muy bajo peso. La leucomalacia periventricular (LPV) y el infarto hemorrágico periventricular (IHPV) son responsables de la mayoría de los trastornos motores que se ven en esta población (105), y ambas lesiones están bien delimitadas o reconocidas por los estudios de neuroimagen (ultrasonografía cerebral y resonancia magnética). Sin embargo, la LPV y el IHPV no explican de forma completa todo el espectro de discapacidad que se encuentra en esta población.

En la última década, se ha identificado una forma más leve de daño crónico difuso a la sustancia blanca (SB) que conlleva asociado una hipoplasia (atrofia) de SB y de forma indirecta la presencia de ventriculomegalia (exvacuo) por pérdida de volumen de SB, y un aumento del espacio extraaxial como consecuencia de una reducción global del volumen cerebral. Además, estas alteraciones en la sustancia blanca que se producen en el niño prematuro pueden potencialmente interrumpir el proceso normal de maduración y desarrollo cerebral, en un periodo ventana crítico de rápido desarrollo del SNC, como consecuencia de la interrupción de las conexiones cortico-espinales, tálamo-corticales y cerebelosas (enfermedad neuroaxonal) (105,106).

Esta nueva forma de lesión de sustancia blanca con pérdida de volumen de sustancia blanca y disminución de la interconectividad entre las diferentes estructuras del cerebro, parece ser la responsable de la mayoría de las alteraciones cognitivas y del desarrollo que se producen en esta población de grandes inmaduros en la edad escolar. Se hace necesario por tanto un diagnóstico precoz y una monitorización estrecha que nos permita identificar a los niños de alto riesgo de neurodesarrollo adverso y establecer programas de intervención precoz que modifiquen ese pronóstico.

Los estudios de neuroimagen en el recién nacido prematuro se utilizan como herramienta diagnóstica para detectar la lesión cerebral y como herramienta para predecir el riesgo de discapacidad en etapas posteriores de la vida.

1.3.2.1. Diagnóstico de la lesión cerebral: ultrasonografía cerebral y resonancia magnética

La ultrasonografía cerebral (USC) tiene un papel establecido en la detección de la hemorragia intraventricular, el IHPV y la LPV focal. La resolución de la USC comparada con la resonancia magnética (RM) cerebral parece adecuada para el diagnóstico de la lesión de sustancia blanca en su forma más grave, la leucomalacia periventricular quística, pero no para el diagnóstico del patrón de lesión de SB difusa y ni para el diagnóstico de las alteraciones en la maduración y desarrollo del sistema nervioso central. La RM cerebral define mejor la naturaleza de la lesión de sustancia blanca, su componente necrótico, hemorrágico o de gliosis, y permite además analizar de forma más precisa la localización y extensión de la lesión y el patrón de mielinización (107).

No obstante para realizar un adecuado diagnóstico de la lesión cerebral del niño prematuro se recomienda realizar estudios seriados de USC, desde los primeros días de vida hasta la edad equivalente a término, con el objeto de optimizar el diagnóstico de la lesión de sustancia blanca cerebral en todo su espectro, diagnosticar la hemorragia de matriz germinal – hemorragia intraventricular (HMG-HIV) y sus complicaciones (el IHPV y la dilatación ventricular posthemorrágica), la hemorragia cerebelosa y monitorizar el tratamiento de la dilatación ventricular posthemorrágica. Todo ello hace que la USC y la RM cerebral sean en el momento actual herramientas complementarias en el estudio de la lesión cerebral del niño prematuro formando parte del cuidado estándar (108).

En la última década, estudios de RM cerebral avanzada han permitido ahondar en un mejor conocimiento de la lesión de sustancia blanca del prematuro. Los estudios de RM de difusión (d-MRI) a través del estudio de la fracción de anisotropía y el coeficiente medio de difusión, están permitiendo realizar un análisis más detallado de la microestructura y organización de la sustancia blanca. La RM de difusión

combinada con la tractografía permite evaluar de forma no invasiva la microestructura de la sustancia blanca y el desarrollo cerebral en niños prematuros, y los estudios de RM con volumetría y segmentación a través de la medición de volúmenes de determinadas regiones o estructuras cerebrales nos pueden ayudar a mejorar la capacidad para predecir el pronóstico de los estudios de neuroimagen (109).

1.3.2.2. Valor predictivo del pronóstico neurológico de los estudios de neuroimagen en el niño prematuro

La combinación del diagnóstico de la lesión cerebral en todo su espectro junto con la evaluación del crecimiento cerebral a la edad de término mejora la capacidad predictiva de la neuroimagen para determinar el pronóstico neurológico a medio y largo plazo.

La RM ofrece más detalles sobre la naturaleza y la extensión de la lesión cerebral comparada con la USC, y permite estudiar el patrón de mielinización de la sustancia blanca en desarrollo, información relevante para determinar el pronóstico. De ahí que se haya extendido el uso de la RM a la edad de término para identificar no sólo la lesión cerebral presente, sino como herramienta para identificar pacientes en riesgo de neurodesarrollo adverso.

El tipo y extensión de la lesión cerebral tiene impacto en el neurodesarrollo, así la presencia de HMG-HIV grado 3 complicada con un IHPV y/o dilatación ventricular posthemorrágica incrementan el riesgo ulterior de desarrollar discapacidad neurológica. La lesión de sustancia blanca, en su forma quística, cuando es extensa se correlaciona de forma estrecha con el pronóstico motor, y la lesión de sustancia blanca difusa con pérdida de axones y oligodendroglía se asocia a un incremento del riesgo de presentar alteraciones neurocognitivas. Sin embargo, el amplio espectro de lesiones que pueden estar presentes en el niño prematuro y el amplio espectro de discapacidades que podemos encontrar en las diferentes áreas del neurodesarrollo (motora, neurocognitiva y conducta), dificultan identificar el riesgo real de discapacidad en las diferentes áreas de forma precoz.

Recientemente han sido publicados diferentes sistemas de clasificación para ayudar de forma sistematizada a establecer el grado de lesión cerebral global a la edad de término y su correlación con el pronóstico motor y cognitivo (110–113). Estos sistemas de clasificación y gradación de la lesión cerebral han sido validados en poblaciones amplias de niños prematuros extremos (112,114–116), demostrando que las lesiones cerebrales moderadas-graves aumentan de forma significativa el riesgo de retraso cognitivo grave, parálisis cerebral y alteraciones neurosensoriales, mostrando la RM cerebral un valor predictivo negativo alto pero un valor predictivo positivo bajo. Por otro lado, una revisión sistemática reciente comparando la capacidad para predecir el neurodesarrollo de la USC y la RM concluye que ambas técnicas de imagen predicen el pronóstico de forma similar y que la utilización de escalas de gradación en la evaluación de la lesión cerebral a la edad equivalente al término incrementa la capacidad predictiva de la neuroimagen (117).

En conclusión, la lesión cerebral moderada-grave diagnosticada por neuroimagen es un marcador de riesgo de neurodesarrollo adverso, con un alto valor predictivo negativo pero positivo bajo. Esto hace necesario el desarrollo de modelos predictivos más potentes que incluyan variables clínicas, neurofisiológicas, el examen neurológico, etc...para identificar de forma más precisa el riesgo, y de esa forma programar de forma individualizada la inclusión en programas de seguimiento definiendo mejor la necesidad de las diferentes terapias de intervención precoz.

1.3.3. Electroencefalografía convencional

El electroencefalograma convencional (cEEG) evalúa la función cerebral. La maduración funcional del sistema nervioso central se refleja en cambios de la actividad eléctrica recogida en el cEEG. Se producen cambios en los estados de conducta, las frecuencias y voltaje de las ondas, el porcentaje de actividad continua y discontinua, la simetría y sincronía interhemisféricas, la reactividad y la variabilidad de la actividad eléctrica así como la aparición de grafoelementos propios de distintas edades gestacionales y/o postmenstruales.

Hans Berger, neurólogo y psiquiatra alemán, considerado en la actualidad el padre de la electroencefalografía por sus estudios pioneros sobre la actividad eléctrica en el cerebro humano, llamó al 6 de julio de 1924 la fecha del descubrimiento del EEG humano. En 1933, declaró que no aparecía actividad eléctrica en el cerebro antes de los 35 días de vida. Sin embargo, en 1938 JR Smith documentó actividad eléctrica en neonatos desde el primer día de vida y constató su evolución en los primeros meses y años de vida como indicador de la maduración funcional cortical (118). Así, en los años 40 y 50 se estudia la actividad cerebral del neonato a término y pretérmino e incluso del feto a través de la pared abdominal materna. En 1950 se publica en París la primera tesis sobre el EEG en el neonato. En 1953, Colette Dreyfus-Brisac, neurofisióloga francesa que después trabajó con Suzanne Saint-Anne Dargassies, empieza a estudiar el EEG en el neonato prematuro y la escuela francesa se convierte en la pionera en el EEG neonatal y la neurología neonatal. Demostró que el EEG permitía determinar la edad gestacional del niño prematuro y aportó la necesidad de evaluar separadamente el trazado de fondo, los grafoelementos y la organización electroclínica del sueño del recién nacido. Entre 1953 y 1955 se introduce la terminología francesa sobre el EEG neonatal y términos como “tracé discontinu” y “tracé alternant” se siguen empleando universalmente en la actualidad, de hecho el término “tracè alternant” nunca se ha llegado a traducir en la literatura anglosajona. Su colaboradora más cercana, Nicole Monod, fue invitada a EEUU para introducir la poligrafía neonatal y así se impulsó también el estudio del EEG neonatal en este país a finales de los años 60 a través de Arthur Parmelee. En 1997 un grupo de médicos, muchos de ellos discípulos de Dreyfus-Brisac,

consideran la necesidad de unificar la terminología francesa e inglesa y así en 1999 publican el primer glosario sobre el EEG en el neonato a término y pretérmino con la descripción de las características evolutivas del EEG en el periodo neonatal (119). La digitalización posterior de la señal EEG ha permitido detectar amplitudes mayores y visualizar mejor los ritmos rápidos. A su vez, la mejora en el cuidado perinatal ha supuesto una mayor supervivencia de niños muy prematuros y extremadamente prematuros que han podido ser estudiados con la nueva tecnología. Así, en 2010 se actualiza el glosario de 1999 y este documento se convierte en referente universal sobre el EEG neonatal (120).

1.3.3.1. Técnica de EEG en el neonato

El cEEG es una herramienta esencial para el estudio del cerebro, no invasiva y disponible a pie de cuna. Su valor diagnóstico y pronóstico depende de en qué momento se haga y de la duración del registro. Se pueden hacer registros cortos intermitentes (45-60 minutos) o hacer una monitorización EEG continua con los nuevos equipos de video-EEG (121,122). En condiciones ideales, con la digitalización de la técnica, la monitorización óptima de la función cerebral en pacientes de alto riesgo neurológico debería realizarse mediante vídeo-EEG convencional continuo. Sin embargo, la técnica de monitorización así como la interpretación de los resultados requieren de un entrenamiento muy específico y de la dedicación de mucho tiempo por parte del profesional encargado de su revisión.

La técnica consiste en registrar la actividad cortical cerebral en diferentes puntos del cuero cabelludo mediante electrodos. Estos electrodos de superficie sólo recogen la actividad eléctrica (suma de potenciales locales o corrientes) generada por las dendritas de las neuronas piramidales de las capas más superficiales de la corteza.

La colocación topográfica de los electrodos está basada en el sistema Internacional 10-20, denominado así porque los electrodos están espaciados entre el 10% o el 20% de la distancia total entre cuatro referencias anatómicas del cráneo (la línea que va del nasion al inion y la línea que separa ambos tragos preauriculares) (123). En recién nacidos se utiliza este sistema pero simplificado, adaptado al tamaño

de la cabeza del neonato, con menos electrodos aunque un mínimo de 8 (Fp1, Fp2, C3, C4, T3, T4, O1, O2) (*figura 6*). La nomenclatura de los electrodos siempre consiste en una letra que indica la localización topográfica (Fp = frontopolar, F = frontal, C = surco central, T = temporal, P = parietal, O = occipital) y un número que indica lateralidad (pares = hemisferio derecho, impares = hemisferio izquierdo) o el sufijo z que indica que el electrodo está sobre la línea media. Los electrodos de la línea media (Fz, Cz, Pz) deberían incluirse si es posible en el montaje neonatal, especialmente el electrodo Cz ya que anomalías como las puntas rolándicas positivas y algunas crisis podrían detectarse únicamente en la línea media.

Además, es necesario colocar otros 2 electrodos de superficie: uno de referencia (elimina la posible señal de ruido de los propios electrodos y las contaminaciones electromagnéticas que invaden las UCINs), y otro de tierra (electrodo de escape para eliminar la electricidad que no interesa así como cerrar el circuito y poder medir la impedancia) que se pueden colocar en las apófisis mastoides.

Existen distintos tipos de electrodos disponibles en el mercado para recién nacidos (agujas subdérmicas, cucharillas de plata u oro, electrodos autoadhesivos de hidrogel sólido y electrodos autoadhesivos con gel líquido conductor). El reto de una colocación adecuada de los electrodos con frecuencia retrasa el inicio de la monitorización, artefacta el registro impidiendo su interpretación y/o implica múltiples manipulaciones en pacientes inestables. Estos obstáculos se magnifican en el niño prematuro extremo, especialmente en sus primeros días de vida, desalentando su neuromonitorización (124,125). El espacio de maniobra es estrecho pues requieren estar en incubadora y frecuentemente con soporte respiratorio. La superficie para colocar los electrodos es reducida dado el tamaño pequeño de la cabeza, y de difícil acceso ya que la mayoría van a necesitar gorros para la sujeción de dispositivos respiratorios (nCPAP). Además, el tiempo es una limitación debido a que la pérdida de calor y humedad durante manipulaciones prolongadas podría alterar la estabilidad de su homeostasis térmica y en los pacientes más inestables puede implicar un deterioro de su situación cardiorrespiratoria (126). De modo

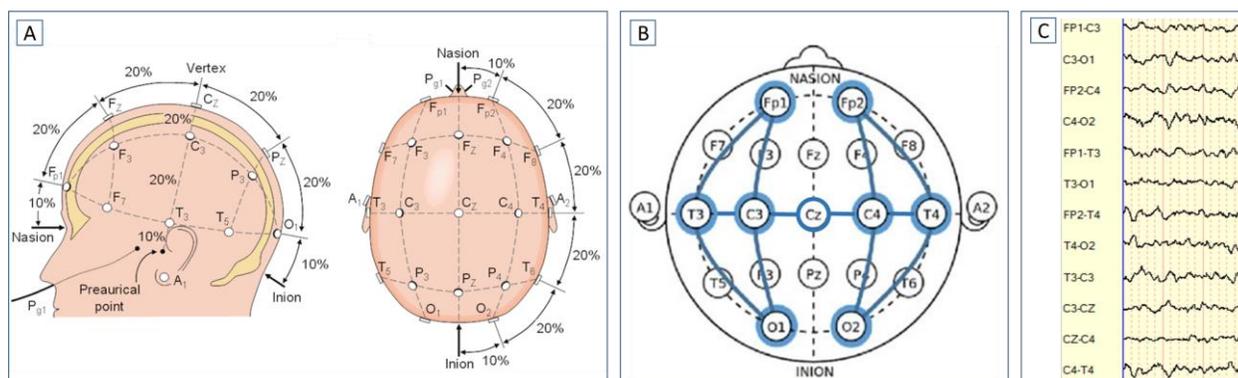
que a pesar de ser una técnica de monitorización no invasiva requiere de una gran destreza para su puesta en marcha (127).

El objetivo es conseguir la menor impedancia posible, idealmente menor de 5-10KOhms, con la menor manipulación posible. La impedancia se define como la oposición o resistencia al paso de la corriente entre la superficie de la corteza cerebral y el cuero cabelludo, y en los electrodos de superficie refleja la calidad del contacto piel-electrodo. Una impedancia elevada en un electrodo aumenta la probabilidad de que recoja otras señales comunes del entorno (respiradores, bombas de infusión, luces) artefactando el registro. Las agujas subdérmicas permiten conseguir una impedancia baja y estable de manera inmediata sin necesidad de exfoliar la piel (128). Sin embargo, su aplicación invasiva es poco aceptada entre el personal sanitario y las familias. La Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica contraindica su uso (129). La alternativa a las agujas es la laboriosa preparación del cuero cabelludo con pasta o gel abrasivo para el uso de electrodos de superficie (autoadhesivos y cucharillas) (130–133). Su aplicación a modo de peeling elimina la capa más superficial seca de epidermis y humedece el estrato córneo mejorando la conductividad, pero su uso se desaconseja en el niño prematuro extremo por el riesgo de lesión cutánea. Con los electrodos autoadhesivos con gel líquido conductor y aplicando en ocasiones una pequeña cantidad de gel conductor adhesivo, se consiguen impedancias por debajo de 5-10 KOhms sin necesidad de aplicar la pasta abrasiva (134). Lo óptimo es lograr impedancias por debajo de 5 KOhms, sin embargo las guías de neurofisiología aceptan impedancias menores de 10 KOhms, especialmente en neonatos, para evitar manipulaciones excesivas o abrasiones cutáneas (129). En los niños menores de 30 semanas de gestación la epidermis está excesivamente hidratada ejerciendo una pobre función de barrera que rápidamente madura a partir de la semana de vida (135). Esto podría justificar que se consigan bajas impedancias sin necesidad de abrasión de la piel en esta población. Si bien, el gel líquido hidrata más y más rápido la piel que el hidrogel de los electrodos autoadhesivos de hidrogel lo que también contribuye a una mejor conductividad, además de que el gel incorporado en los electrodos con gel conductor líquido es altamente conductivo. Es importante hacer énfasis en que las cantidades de gel que se apliquen bajo los sensores deben ser pequeñas

ya que, en exceso, puede crear puentes entre los electrodos o, al secarse, una costra de gel que acaba haciendo de barrera y aumentando más la impedancia. No obstante, el futuro de los electrodos de EEG en el neonato está en los electrodos secos (136) integrados en gorros que a su vez sirvan de sujeción para los dispositivos respiratorios tipo CPAP.

Una vez colocados los electrodos se elige el montaje, es decir, la combinación de canales que aparecerán en la pantalla para leer el EEG (*figura 6*). Un canal es cada una de las líneas que aparecen en el EEG y representa la diferencia de voltaje entre dos electrodos. A la izquierda de cada canal aparecerá el nombre de los dos electrodos comparados. El voltaje o fuerza de una onda eléctrica se representa gráficamente mediante su amplitud o altura medida en microvoltios por lo que los términos voltaje y amplitud se suelen utilizar indistintamente. La señal registrada, es decir la línea cruda del EEG, es una gráfica de voltaje/amplitud (eje y) – tiempo (eje x) y representa el cambio en el tiempo de la diferencia de actividad eléctrica entre dos puntos del cuero cabelludo. Hay varios tipos de montajes posibles pero el mejor en la práctica clínica es el que combina el montaje longitudinal (Fp2-C4; C4-O2; Fp2-T4; T4-O2; Fp1-C3; C3-O1; Fp1-T3; T3-O1) y el transversal (Fp2-T4; Fp1-T3; T4-C4; C4-C3; C3-T3; T4-O2; O2-O1; O1-T3) (121).

Figura 6. Montaje de EEG neonatal



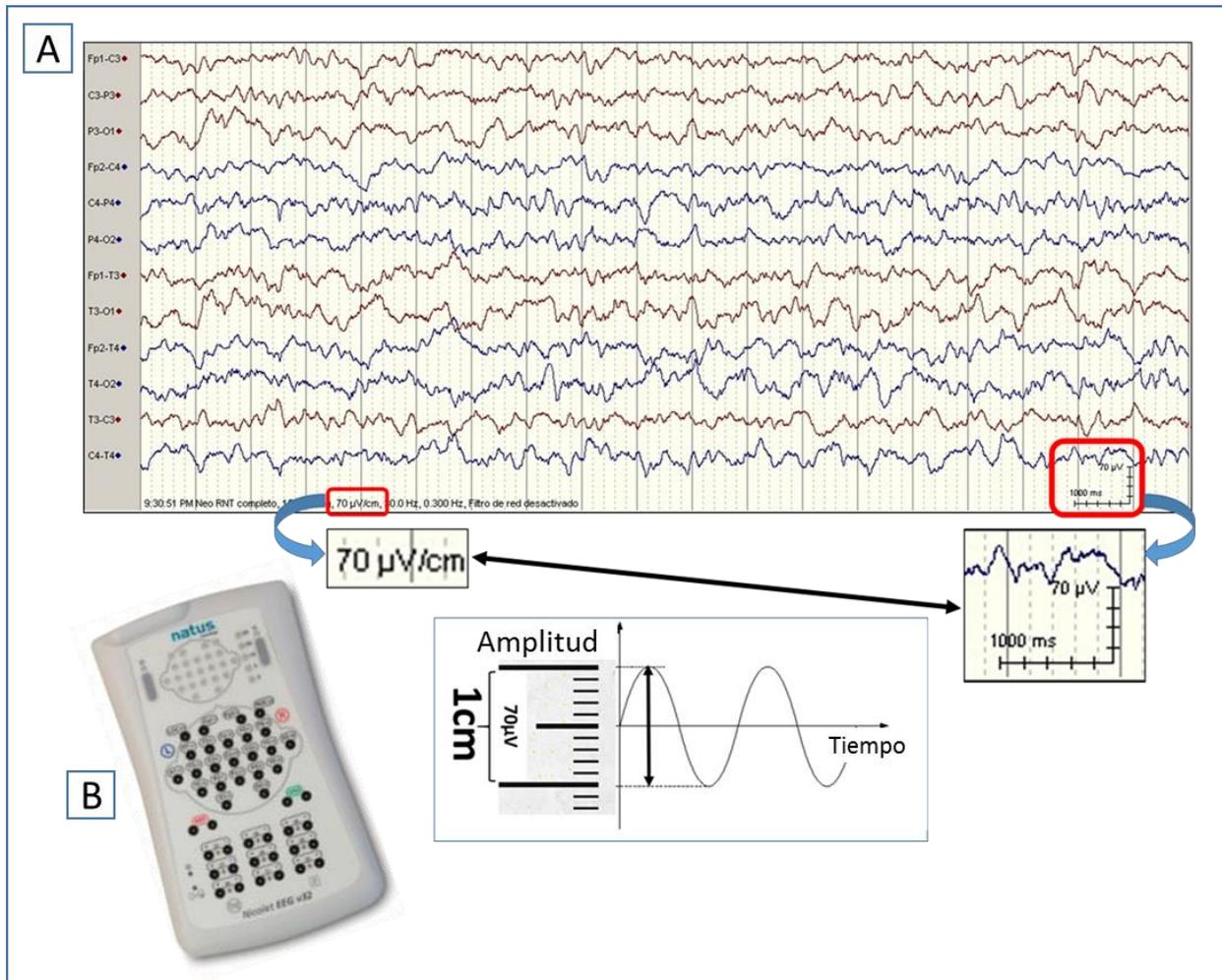
A: Sistema Internacional 10-20 de colocación topográfica de los electrodos de superficie de EEG. Los electrodos están espaciados entre el 10% o el 20% de la distancia total entre cuatro referencias anatómicas del cráneo (la línea que va del nasion al inion y la línea que separa ambos tragos preauriculares). Vista lateral y superior del cáneo. **B:** Sistema 10-20 adaptado al neonato. **C:** Uno de los posibles montajes de EEG neonatal que combina el montaje longitudinal y el transversal con 9 electrodos (Fp1, Fp2, C3, C4, T3, T4, O1, O2, Cz) y 12 canales (Fp1-C3, C3-O1, Fp2-C4, C4-O2, Fp1-T3, T3-O1, Fp2-T4, T4-O2, T3-C3, C3-Cz, Cz-C4, C4-T4).

Tanto en el EEG en papel como en el EEG digital se utiliza la misma velocidad de registro a 10 segundos/hoja (o pantalla) lo que equivale a 30mm/segundo. En recién nacidos, debido a que predominan las frecuencias de onda lentas, no es infrecuente comprimir el registro a una velocidad de 20 segundos/hoja que equivale a 15mm/segundo, para poder visualizar mejor el trazado de fondo.

La actividad registrada por cada electrodo es de muy pequeño voltaje por lo que es enviada a un amplificador de señal. La sensibilidad del amplificador utilizada comúnmente es de 7-10mV/mm pero en ocasiones puede ser necesario aumentar o reducir la escala de voltaje de la señal (*figura 7*). Una vez amplificada, la señal pasa por filtros de frecuencia con el objetivo de eliminar las señales bioeléctricas con frecuencias fuera del rango de las frecuencias de onda propias de la actividad cerebral. En el recién nacido predominan las frecuencias lentas por lo que se utiliza un punto de corte menor para las frecuencias bajas, 0.5Hz en comparación con 1.6Hz en la edad pediátrica. Para las frecuencias altas, 70Hz es el punto de corte

habitual. En los nuevos equipos digitales se puede modificar el voltaje y frecuencia a posteriori durante la revisión del registro (137).

Figura 7. Sensibilidad en el cEEG



A: Registro con una sensibilidad de $70 \mu\text{V}/\text{cm}$ que equivale a $7 \mu\text{V}/\text{mm}$. La sensibilidad es la medida que establece la escala del voltaje (amplitud) en el eje Y de manera que a menos $\mu\text{V}/\text{mm}$ las ondas se verán más grandes. **B:** Amplificador de señal del NicoletOne™ EEG System, Natus Medical Inc., USA. Los electrodos se conectan al amplificador de señal.

El EEG neonatal es, en realidad, un estudio poligráfico (121). Siempre se usa un canal para la monitorización simultánea del electrocardiograma ya que es un artefacto frecuente en la línea del EEG e, igualmente, se monitoriza la respiración, que además de ayudar a detectar artefactos, permite estudiar con más detalle la organización del sueño. La monitorización de los movimientos oculares y la actividad muscular es muy recomendable pero opcional (127,129).

En caso de disponer de vídeo-EEG, la sincronización entre la imagen y el registro EEG permite establecer si movimientos y/o eventos paroxísticos tienen correlato electroencefalográfico, así como interpretar posibles artefactos en el trazado de EEG que simulan crisis como son la ventilación de alta frecuencia, el chupeteo de un chupete, las palmaditas en la espalda tras una toma, etc (138).

El registro debería durar al menos 60 minutos para poder analizar cambios de estado sueño-vigilia si están presentes y no se han capturado en los primeros 45 minutos de grabación (121).

1.3.3.2. Interpretación del EEG neonatal

Para una adecuada interpretación del EEG es necesario analizar diferentes aspectos del mismo siguiendo un esquema constante en cada registro (estados de conducta, trazado de fondo, grafoelementos madurativos y crisis). Además, es imprescindible conocer la edad postmenstrual del paciente ya que las características del EEG neonatal normal varían significativamente con la maduración del SNC.

➤ **Estados de conducta:**

La actividad cerebral presenta distintas características en los diferentes estados de conducta (vigilia, sueño activo, sueño tranquilo y sueño transicional) y en las diferentes edades postmenstruales (139,140). Los recién nacidos pretérmino < 28 semanas alternan periodos de actividad con periodos de reposo sin correlacionarse con variaciones en el EEG. Los diferentes estados de conducta emergen a partir de las 28-29 semanas de EPM (basados en la actividad motora, patrón respiratorio y presencia de REM – “rapid eye movements”-), comienzan a tener correlato electroencefalográfico a partir de las 30-31 semanas,

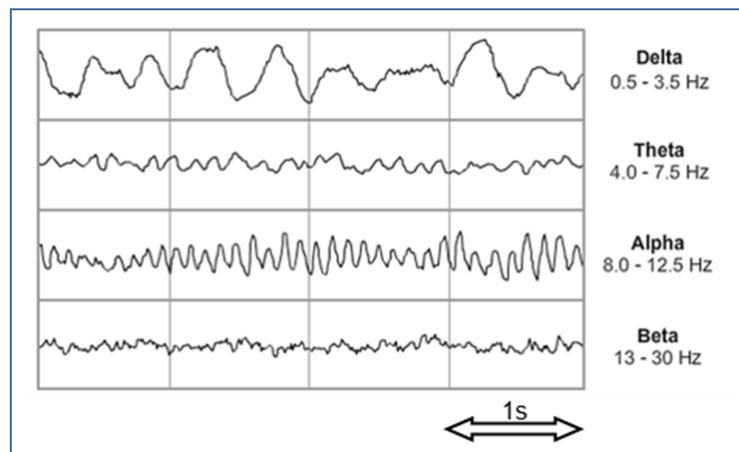
con progresiva concordancia a mayor EPM, y se hacen claramente discernibles en el EEG a las 35-37 semanas de EPM (141–144). Son más fáciles de detectar en registros prolongados. En el recién nacido a término un ciclo completo de sueño-vigilia dura aproximadamente 3-4 horas. La presencia de cambios de estado adecuados para la edad es un signo de integridad de las estructuras subcorticales (145–147).

➤ **Trazado de fondo:**

Son varias las características del trazado de fondo que hay que analizar a la hora de interpretar un EEG y clasificarlo como normal o alterado.

- Análisis de frecuencias de la actividad cerebral: las frecuencias de las ondas eléctricas cerebrales se clasifican en delta (1-3Hz), theta (4-7Hz), alfa (8-12Hz) y beta (>12Hz) basándose en el número de ondas eléctricas que se producen por segundo (*figura 8*). En el neonato la actividad eléctrica cerebral consiste en una mezcla de frecuencias con ritmos lentos y rápidos pero con predominio de ondas delta y theta. Los ritmos son más lentos a menor EPM.

Figura 8. Frecuencias de las ondas eléctricas cerebrales



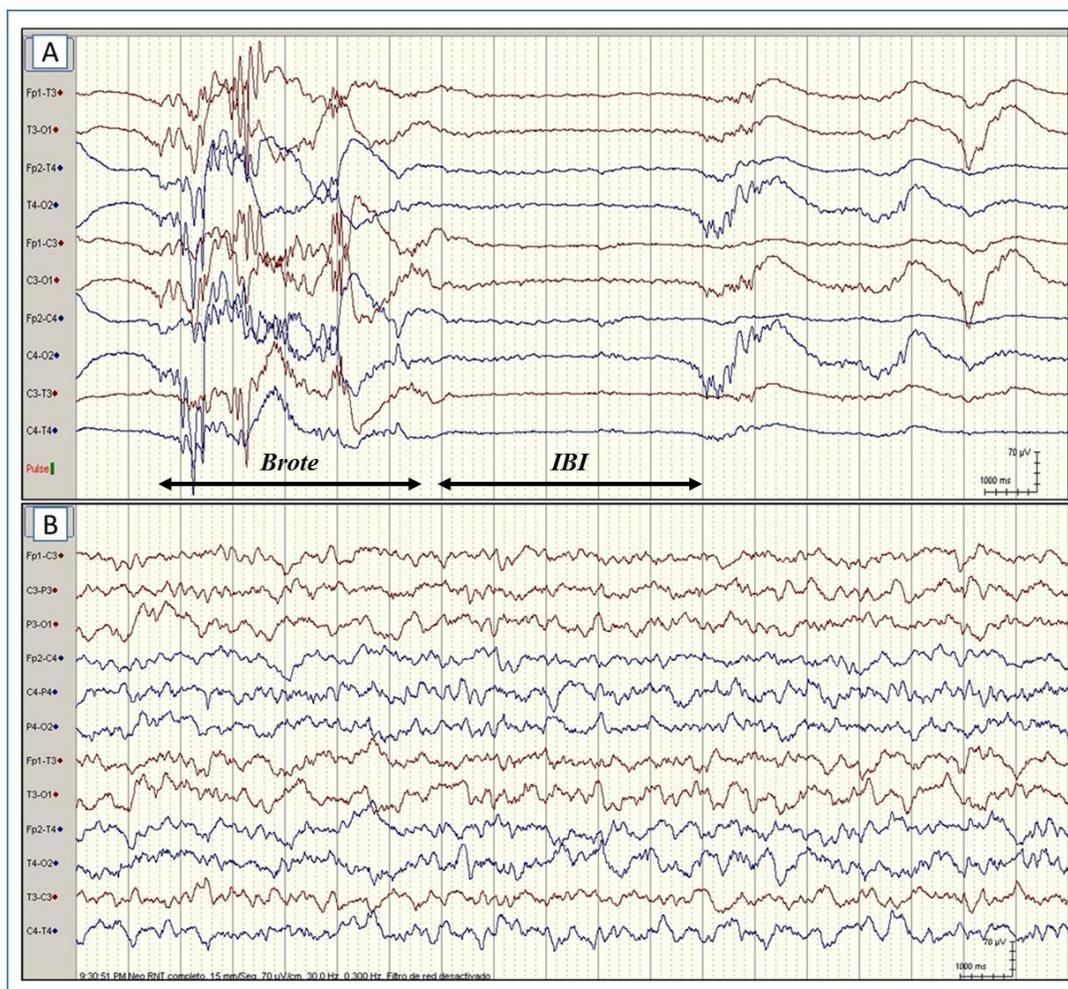
- Continuidad y discontinuidad de la actividad eléctrica de fondo: desde el punto de vista madurativo la actividad eléctrica cerebral es predominantemente discontinua en todos los

estados de conducta hasta las 30-31 semanas. El desarrollo progresivo de sinaptogénesis tálamo-corticales y córtico-corticales se traduce en la duración cada vez más prolongada de los brotes de actividad eléctrica, apareciendo actividad continua durante al menos 60 segundos a partir de las 25-26 semanas. Para las 30-32 semanas, la actividad cortical es predominantemente continua durante el sueño activo, y a las 34 semanas durante la vigilia. El porcentaje de actividad discontinua va por tanto disminuyendo a mayor edad gestacional a medida que se van definiendo los estados de conducta, desapareciendo primero en el sueño activo, después en la vigilia y finalmente en el sueño tranquilo (*figura 9*).

- *Discontinuidad normal*: brotes de actividad de mayor voltaje (hasta $300\mu\text{V}$ en RNPT ≤ 30 semanas de EG) interrumpidos por intervalos interbrote (IBI) de menor voltaje ($< 50\mu\text{V}$) de al menos 2 segundos de duración. La duración normal del IBI depende de la EG de manera que se va acortando a mayor EG (máximo 35 segundos en RNPT < 30 semanas y 6 segundos en RNT). El voltaje normal del IBI también es dependiente de la EG ($< 25\mu\text{V}$ en < 34 semanas y $> 25\mu\text{V}$ en RNT). La actividad de los brotes incluye grafoelementos adecuados para cada EG. Como ya se ha mencionado, madurativamente la actividad eléctrica cerebral es discontinua en todos los estados de conducta hasta la semana 30-31 de gestación y se denomina “tracé discontinu”; posteriormente se hace cada vez menos discontinua, con atenuaciones de voltaje de menor duración y menor intensidad. En la edad del término sólo se observa un trazado discontinuo normal en el sueño tranquilo. Es en realidad un trazado de transición entre la discontinuidad y la continuidad. Este patrón bien definido se denomina “tracé alternant” en el que se alternan brotes de actividad delta de $50\text{-}150\mu\text{V}$ con actividad theta de $25\text{-}50\mu\text{V}$ (nunca $< 25\mu\text{V}$); aparece a las 34-36 semanas de EG y desaparece para las 46 semanas de EPM.

- Continuidad normal: actividad eléctrica sin interrupciones en la que las atenuaciones de amplitud $< 25\mu\text{V}$ duran menos de 2 segundos. La actividad continua aparece inicialmente en el sueño activo (31-33 semanas), seguido de la vigilia (34-35 semanas), y finalmente en el sueño tranquilo (38-44 semanas).
- Discontinuidad excesiva: trazado patológico en el que los IBIs son demasiado prolongados o atenuados para la EG. Sin embargo, en los brotes de actividad se identifican algunos patrones y grafoelementos adecuados para la edad además de ser un trazado reactivo. Un trazado excesivamente discontinuo puede ser reflejo de un amplio espectro de gravedad: desde una afectación leve del SNC mostrando IBIs simplemente algo alargados, hasta una afectación moderada-grave de la función cerebral, mostrando brotes de actividad anómala intercalados con IBIs muy prolongados y suprimidos sin llegar a cumplir criterios de brote supresión. Los fármacos depresores del SNC así como la hipotermia pueden exacerbar la discontinuidad de la actividad eléctrica cerebral.
- Brote supresión: brotes de actividad eléctrica anómala de 1 a 10 segundos separados por IBIs prolongados y muy suprimidos ($< 5\mu\text{V}$). Es un trazado sin variabilidad espontánea y arreactivo a la estimulación externa. Dentro de los brotes no se identifican patrones ni grafoelementos normales. Es frecuente pero no imprescindible que exista un exceso de puntas y ondas agudas en los brotes. Este trazado se observa comúnmente en encefalopatías severas y es sugestivo de afectación de estructuras subcorticales. Es un trazado inespecífico que puede ser consecuencia de diversas patologías: encefalopatía hipóxico-isquémica, infartos extensos, infecciones del SNC, errores innatos del metabolismo (típico en la hiperglicinemia no cetósica), disgenesias cerebrales y encefalopatías epilépticas.

Figura 9. Discontinuidad normal y continuidad.



A: Trazado discontinuo en recién nacido pretérmino de 25 semanas de edad gestacional.

B: Trazado continuo en recién nacido a término de 39 semanas de edad gestacional.

○ Voltaje (Amplitud): Mide la altura total pico a pico de la onda, es decir, desde el pico máximo de la deflexión positiva hasta el pico máximo de la deflexión negativa. Disminuye con la maduración del SNC.

▪ Voltaje normal: sólo está bien definido en los RNT, en los que debería ser $\geq 25\mu\text{V}$ la mayor parte del tiempo y en todos los estados de conducta. Voltajes mantenidos entre 10 y $25\mu\text{V}$ se consideran límites a valorar individualmente en cada

caso. No es infrecuente que diferentes artefactos (mala impedancia, edema del cuero cabelludo, cefalohematomas, etc.) atenúen el voltaje normal de un registro.

- Trazado de bajo voltaje: actividad anómala sin patrones ni grafoelementos normales con voltaje mantenido $< 10\mu\text{V}$. Pueden intercalarse brotes aislados de actividad $>10\mu\text{V}$ de menos de 2 segundos de duración. Es un trazado sin variabilidad espontánea y arreactivo. Este trazado, en ausencia de depresores del SNC, es un trazado inespecífico sugestivo de afectación cortical generalizada grave que puede presentarse en el contexto de diversas patologías: encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragias cerebrales, infecciones del SNC, errores innatos del metabolismo y disgenesias cerebrales.

- Trazado inactivo: se define como la ausencia de actividad cerebral $\geq 2\mu\text{V}$ revisando el trazado con una sensibilidad de $2\mu\text{V}/\text{mm}$. Es un trazado sin variabilidad y arreactivo. Este trazado (realizado según las guías propias de cada institución), junto con el examen neurológico y pruebas de neuroimagen, puede ser criterio de muerte cerebral.

- Reactividad: se define como cambios eléctricos en cuanto a frecuencia y/o voltaje y/o continuidad ante estímulos externos. Emerge a partir de las 30-32 semanas de EG.

- Variabilidad: se define como cambios eléctricos espontáneos, no inducidos por estímulos externos, en la frecuencia y/o voltaje y/o continuidad. Aparecen variaciones sutiles a partir de las 25 semanas de EG, que se hacen más evidentes a las 28-29 semanas. La variabilidad intrínseca debería estar bien establecida a partir de las 30-31 semanas coincidiendo con la maduración de los estados de conducta. Puede existir variabilidad en un trazado en ausencia de claros estados de conducta electroencefalográficos (registros cortos, depresores del SNC, etc.).

- Simetría interhemisférica: las frecuencias, voltajes y grafoelementos deberían ser más o menos iguales en regiones homólogas de los dos hemisferios. La presencia de asimetrías

significativas en el trazado de fondo es sugestiva de lesiones focales tipo infartos isquémicos, hemorragias parenquimatosas, abscesos, displasias corticales focales, etc.

- Sincronía interhemisférica: en los trazados con actividad discontinua, se dice que existe sincronía cuando los brotes de mayor voltaje emergen de forma casi simultánea en ambos hemisferios cerebrales. Hasta la semana 28 sólo ocurre con los brotes de gran amplitud y posteriormente la sincronía desaparece hasta la semana 31 de EG. A partir de entonces, el porcentaje de actividad síncrona interhemisférica se hace cada vez mayor, apareciendo inicialmente en el sueño activo y la vigilia. El sueño tranquilo no se hace completamente síncrono hasta la edad del término.

➤ **Grafoelementos madurativos normales o patrones específicos:**

Son patrones o complejos normales que forman parte del trazado de fondo. Son característicos de determinadas edades gestacionales y por lo tanto ayudan a establecer la evolución madurativa de la función cerebral. Los más destacados son:

- Actividad delta monorrítmica: ondas delta lentas de 0.3 a 1Hz y hasta 300 μ V de voltaje, generalmente síncronas y simétricas, que están presentes entre las 24 y 34 semanas de EG.
- Delta brushes (cepillos delta): ondas aleatorias delta de 0.3 a 1.5Hz y 50 a 300 μ V con actividad superpuesta beta de 10-75 μ V, generalmente asíncronas con asimetría variable, que están presentes entre las 26 y 40 semanas de EG. La localización predominante de los delta brushes varía en las distintas edades gestacionales.
- Actividad rítmica theta temporal: brotes de ondas theta rítmicos de 20 a 150 μ V de 2 segundos de duración, generalmente asíncronos, que están presentes en las regiones temporales entre las 24 y 34 semanas de EG.

- Disritmia anterior: ondas delta rítmicas de 50 a 100 μ V y 1 a 4 segundos de duración, generalmente síncronas y simétricas, que están presentes en las regiones frontales entre las 32 y 44 semanas de EG/EPM.
- Encoches frontales (ondas agudas frontales): ondas difásicas de 50 a 200 μ V con una pequeña deflexión negativa inicial seguida de una deflexión positiva más grande, generalmente síncronas y simétricas, que están presentes en las regiones frontales entre las 33 y 46 semanas.

En la *figura 10* y en la *tabla 2* se muestran las características generales del trazado de fondo de las diferentes edades gestacionales o postmenstruales para cada estado de conducta, así como la aparición de grafoelementos madurativos y su distribución espacial (120,137,148–150).

Figura 10. Maduración electroencefalográfica del recién nacido prematuro en relación con la EG/EPM.

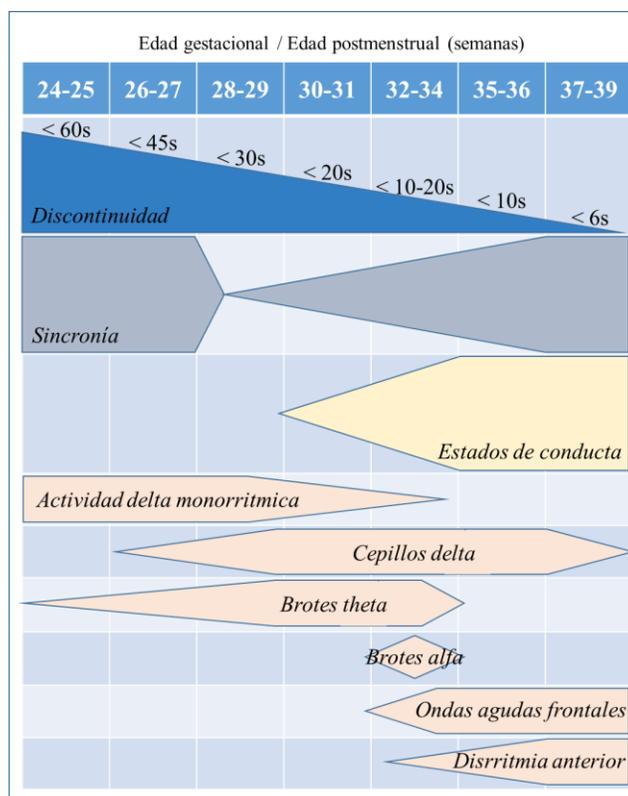


Tabla 2. Características del EEG para cada EG/EPM y estado de conducta.

EG/EPM (semanas)	Características	
24-25	Estados	Variaciones espontáneas del EEG no asociadas con el comportamiento (alternan periodos de actividad y reposo)
	Trazado	Muy discontinuo. IBI: < 45-60s y < 25μV. Brotes de > 50μV y < 60s y brotes de 15-50μV de 20-25s.
	Sincronía	Brotes breves de ondas lentas de gran amplitud 100%
	Reactividad	No
	Patrones y grafoelementos	Ondas delta mono o difásicas: 0.3-1Hz, >300μV. Regiones T, C, O y menos abundantes en F. Brotes theta (~ 200μV) difusos o de predominio en regiones T
26-27	Estados	Variaciones espontaneas del EEG no asociadas con el comportamiento pero sí con los movimientos oculares
	Trazado	Muy discontinuo. IBI: < 45s y < 25μV. Brotes de 15μV a > 50μV de 20-80s.
	Sincronía	100%
	Reactividad	Apenas detectable
	Patrones y grafoelementos	Ondas Delta difásicas: 0.3-1Hz, > 300μV; predominio en C. Con o sin ritmos theta o alfa superpuestos. Brotes cortos de ondas lentas de gran amplitud sincronos en las regiones O Brotes theta (~ 200μV) difusos pero de predominio T Delta brushes: pocos en regiones C
28-29	Estados	Vigilia activa, sueño activo (con REM) y sueño tranquilo discernibles pero aún no total concordancia con el EEG
	Trazado	Discontinuo. IBI: < 30s y < 25μV. Brotes de hasta 160s y más frecuentes (sobre todo en sueño activo)
	Sincronía	Hasta 0% en regiones O
	Reactividad	No constante y de expresión variable
	Patrones y grafoelementos	Ondas delta mono o difásicas: 0.5-2Hz, 30-300μV; abundantes en C; predominantes en O durante el sueño, en secuencias de hasta 20s Brotes theta (20-250μV) difusos sincronos o de predominio en regiones T y O Delta brushes: pocos en regions C

EG: edad gestacional; EPM: edad postmenstrual; IBI: intervalo interbrote; s: segundo; F: frontal; C: central; T: temporal; O: occipital; REM: rapid eye movement;

Tabla 2 (continuación). Características del EEG para cada EG/EPM y estado de conducta.

EG/EPM (semanas)	Estados de conducta				
	Vigilia	Sueño transicional	Sueño tranquilo	Sueño activo	
30-31	Trazado	Discontinuo IBI: < 20s, < 25µV Brotos > 180s	--	Discontinuo IBI: < 20s, < 25µV Brotos > 180s	Continuo
	Sincronía	0-20%	--	0-20%	0-50%
	Reactividad		--	Actividad continua	↓ Amplitud
	Patrones y grafoelementos	Ondas delta Delta brushes: C Brotos theta: > T	--	Ondas delta Delta brushes: C BROTOS THETA: >T	ONDAS DELTA DELTA BRUSHES: C Brotos theta: > T
32-34	Trazado	Discontinuo: 32-33sem Continuo: 34sem	--	Discontinuo 32-33sem: < 20s, < 25µV 34sem: < 10s, ~ 25µV	Continuo
	Sincronía	20-80%	--	20%	50-80%
	Reactividad		--	Actividad lenta continua	Descenso en actividad
	Patrones y grafoelementos	Delta brushes Sólo en 33sem: brotos alfa T	34sem: Encoches frontales (inmaduras, asimétricas)	Brotos theta T 32sem: Delta brushes (T&O) >32sem: DELTA BRUSHES (O)	32sem: Brotos theta T 32sem: DELTA BRUSHES (T&O) > 32sem: Delta brushes (O)
35-36	Trazado	Continuo	Continuo (↑ amplitud)	Discontinuo: < 10s, ~25µV	Continuo
	Sincronía	80-100%	80-100%	20-50%	80-100%
	Reactividad			Act. continua lenta ↑ amplitud	Descenso en actividad
	Patrones y grafoelementos	Delta brushes	Disritmia anterior Encoches frontales	Ondas Delta DELTA BRUSHES	Ondas Delta: O Delta brushes
37-39	Trazado	Continuo	Continuo (↑ amplitud)	Trace alternant: IBI<6s, >25mcV	Continuo
	Sincronía	100%	100	50-80%	100%
	Reactividad			Brote de ondas lentas o ↑IBI	Descenso en actividad
	Patrones y grafoelementos	Delta brushes: O	Disritmia anterior Encoches frontales	DELTA BRUSHES: O	Delta brushes: O

EG: edad gestacional; EPM: edad postmenstrual; IBI: intervalo interbrote; s: segundo; sem: semana; C: central; T: temporal; O: occipital; Act: actividad. Los grafoelementos aparecen en mayúscula en el estado de conducta en el que sean francamente más frecuentes.

Tabla 2 (continuación). Características del EEG para cada EG/EPM y estado de conducta.

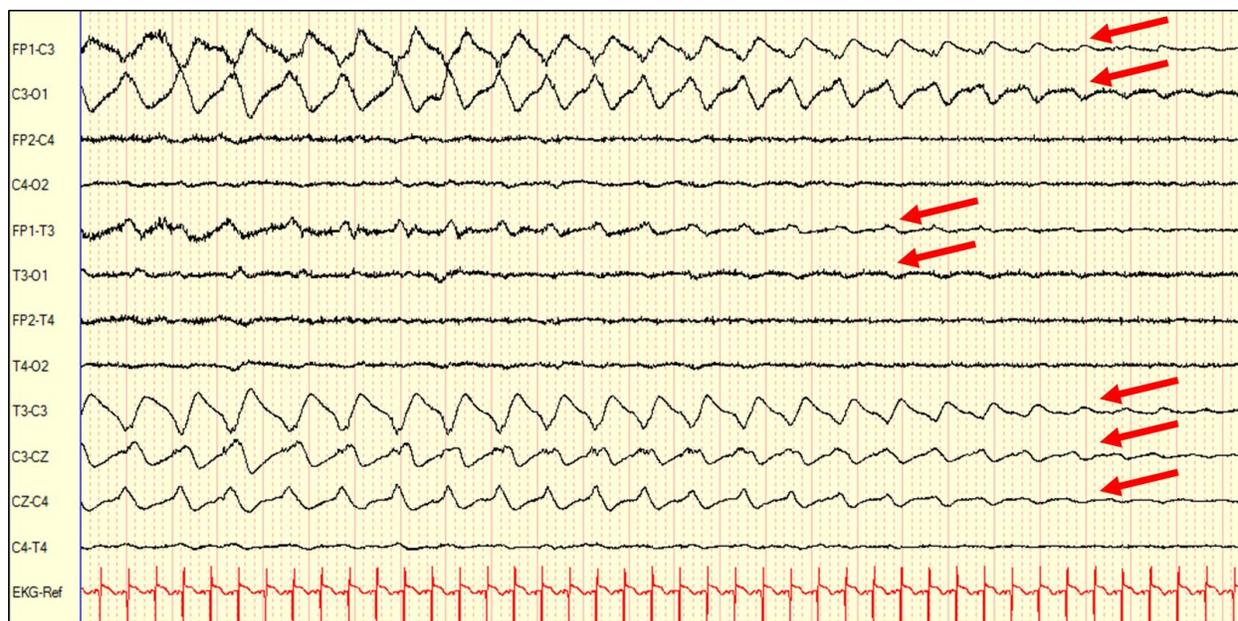
<i>EG/EPM</i> <i>(semanas)</i>	<i>Estados de conducta</i>				
	Vigilia	Sueño transicional	Sueño tranquilo	Sueño activo	
40-44	Trazado	Continuo	Continuo	Trace alternant Trazado hipervoltado lento	Continuous
	Sincronía	100%	100	80-100%	100%
	Reactividad	Atenuación del trazado			
	Organización	Diferenciación entre regiones anteriores y posteriores			
	Patrones y grafoelementos	NO Delta brushes	Disritmia anterior Encoches frontales	Delta brushes: O (raros ≥ 42 sem) Husos de sueño (inmaduros)	Delta brushes: O (raro ≥ 42 sem)

EG: edad gestacional; EPM: edad postmenstrual; sem: semana; O: occipital.

➤ **Crisis:**

Las crisis registradas en el EEG (crisis eléctricas) pueden tener correlato clínico (crisis electroclínicas o convulsivas) o ser silentes sin clínica acompañante (crisis subclínicas o no convulsivas). La disociación electroclínica (crisis eléctricas en ausencia de correlato clínico) es un fenómeno muy frecuente en el recién nacido (debido a la inmadurez del SNC que aún está en proceso de sinaptogénesis, mielinización y organización) que se exagera aún más tras la administración de fármacos antiepilépticos (151–153). Una crisis se define como la presencia de un patrón anómalo repentino, repetitivo, estereotipado, con cambios evolutivos en el tiempo en cuanto a morfología, frecuencia, amplitud y/o localización, que dura al menos 10 segundos y tiene una amplitud mínima de $2\mu\text{V}$ (154). Para hablar de dos crisis separadas en el tiempo, debe existir un intervalo de al menos 10 segundos entre ellas. Un patrón repetitivo que no evoluciona en el tiempo no puede considerarse una crisis (*figura 11*).

Figura 11. Crisis eléctrica.



Final de una crisis eléctrica en el hemisferio izquierdo (C3): disminución progresiva de la amplitud de las ondas hasta su extinción.

En recién nacidos con sospecha de crisis convulsivas puede resultar difícil capturar un evento durante un EEG de 45-60 minutos. En estos casos, la presencia de un excesivo número de puntas (<100 milisegundos) y/u ondas agudas (100-200 milisegundos) en el EEG, puede ser muy sugestiva de irritabilidad cortical y apoyar la decisión de iniciar tratamiento antiepiléptico en determinados casos. Existen diferentes definiciones de estado epiléptico en neonatos. La más reciente considera estado epiléptico cuando la suma en segundos de todas las crisis detectadas ocupa \geq del 50% del total del tiempo de un registro continuo de una hora de duración.

En la actualidad son varios los grupos que están explorando la posibilidad de diseñar un algoritmo que permita la detección automática y precisa de crisis aunque es algo en lo que se viene trabajando desde los años 90 (155–157).

1.3.3.3. Valor predictivo del pronóstico neurológico del EEG en el niño prematuro

La capacidad predictiva del EEG convencional en niños prematuros ha sido ampliamente estudiada (158–160). Se han analizado tanto EEGs precoces en los primeros días de vida como EEGs seriados posteriores (161). Su máxima capacidad predictiva se ha observado en los EEGs realizados en edades postmenstruales cercanas a la edad del término, una vez superadas todas las posibles complicaciones agudas del periodo neonatal de estos niños (162,163).

Se han propuesto distintas clasificaciones de los trazados anómalos del niño prematuro (159). Los primeros estudios de la escuela francesa hacían la distinción entre anomalías moderadas y anomalías marcadas en el EEG (162). Las anomalías moderadas incluían a patrones inmaduros para la EPM del paciente, bajo voltaje generalizado con actividad de fondo normal, asimetría persistente pero < 50% del tiempo de trazado, asincronía excesiva para la EPM y/o actividad delta occipital pobremente desarrollada; las anomalías graves incluían al trazado inactivo, ondas positivas agudas rolándicas, trazado de brote supresión, actividad epiléptica crítica, asimetría persistente > 50% y/o asincronía mantenida.

Posteriormente Watanabe et al. proponen una clasificación que introduce como novedad la evolución en el tiempo de las anomalías halladas en el EEG (161). Esta clasificación distingue entre cambios en estadio agudo y cambios en estadio crónico. En la fase aguda del daño cerebral el EEG muestra distintos grados de depresión de la actividad eléctrica. Las anomalías que aparecen en la fase aguda tienden a desaparecer con el tiempo y son sustituidas por anomalías crónicas si el insulto al SNC ha provocado un daño cerebral permanente (164). La realización de EEGs seriados ayuda a determinar aproximadamente el momento en el que se produjo el insulto al SNC y establecer la persistencia de daño cerebral secundario (164–166). La monitorización precoz mediante EEG en las primeras horas de vida puede ser especialmente útil para establecer si se produjo un daño antenatal (presencia de anomalías crónicas), perinatal (presencia de anomalías agudas) o postnatal (EEG normal al nacimiento), lo cual es de especial interés en el desarrollo posterior de lesión de sustancia blanca (167).

Los cambios agudos aparecen inmediatamente tras el insulto al SNC para después desaparecer y son secundarios a una atenuación de la actividad neuronal. Consisten en grados variables de disminución del voltaje, disminución de la actividad a frecuencias rápidas y/o aumento de la discontinuidad (161). La afectación del voltaje puede variar desde una atenuación leve del mismo a una atenuación grave (actividad $< 20\mu\text{V}$) y, en su forma más grave, a un trazado inactivo. La disminución de las frecuencias rápidas se manifiesta como una atenuación de la actividad beta de los delta brushes, de los brotes theta y de otras actividades rítmicas alfa/theta/beta, y un marcado predominio de la actividad delta.

La gravedad del aumento de la discontinuidad puede variar desde un alargamiento del IBI hasta un trazado arreactivo y sin variabilidad de brote supresión. La presencia de estos cambios en estadio agudo en grado grave (ausencia de actividad continua -brote supresión-, presencia sólo de actividad delta, trazado moderada o gravemente hipovoltado o trazado inactivo) en los primeros 2 días de vida es indicador de que el daño al SNC es perinatal y se asocia a LSBQ y parálisis cerebral posterior aunque con un valor predictivo positivo bajo (168), de ahí la importancia de realizar EEGs seriados. La hemorragia intraventricular y el

infarto hemorrágico periventricular se asocian a atenuaciones del trazado de fondo de mayor intensidad a mayor grado de HMG-HIV (169,170).

Los cambios crónicos tardan días o semanas en aparecer, son secundarios a una actividad neuronal modulada por señales anómalas de axones alterados en la sustancia blanca y tálamo, e implican trazados de fondo *dismaduros* o *desorganizados* (161). El trazado “*dismaduro*” se define como aquel con IBIs demasiado prolongados para la EPM del paciente, disminución o ausencia de patrones propios de la EPM o persistencia de patrones propios de EPMs más tempranas. La “*dismadurez*” puede ser transitoria o permanente en cuyo caso indica mal pronóstico (141,171). El trazado *desorganizado* se refiere a aquel con una actividad de fondo deformada, especialmente representada en los delta brushes. Este trazado es más fácilmente reconocible entre las 32-36 semanas de EPM ya que los delta brushes en los niños muy prematuros pueden parecer deformados y en los niños a término las ondas delta son generalmente polimorfos.

Los grados más graves de anomalías agudas que aparecen tras insultos graves y breves al SNC (ej. asfixia perinatal o hemorragia intraventricular grado 3 o infarto hemorrágico periventricular), se suelen asociar posteriormente a trazados desorganizados y éstos a su vez a riesgo de parálisis cerebral; y los grados más leves de anomalías agudas que suelen aparecer tras insultos más leves pero más duraderos (ej. inestabilidad hemodinámica e hipoperfusión asociada al ductus arterioso persistente, hipoxemia asociada a displasia broncopulmonar) se asocian a trazados “*dismaduros*” y posterior riesgo de retraso cognitivo (161,172–174); aunque cualquiera de los dos tipos de trazados pueden asociarse a afectación motora y/o cognitiva a largo plazo (166). Algunas anomalías de ambos trazados pueden coexistir a veces y la realización de EEGs seriados ayuda a evaluar la evolución del EEG y caracterizar el tipo de trazado. La ausencia de anomalías agudas y anomalías crónicas se asocia casi siempre a un neurodesarrollo normal (161,166).

Las ondas agudas positivas rolándicas son un tipo de grafoelemento anómalo descrito en 1972 (175) y constituyen un marcador precoz sensible y específico pero no patognomónico de leucomalacia periventricular (176,177). Se consideran anomalías en estadio crónico y no aparecen de manera aislada sino asociadas a otras anomalías del trazado de fondo, generalmente a un trazado desorganizado. Estas ondas aparecen en el EEG unos días antes de verse la lesión quística de sustancia blanca en la ecografía cerebral pero son poco sensibles para lesiones leves y focales de sustancia blanca (161). La incidencia de estas ondas ha disminuido con el cambio que se ha producido en el tipo de lesión de sustancia blanca presente en la población de niños prematuros en las últimas dos décadas (166,178).

Así, la aparición persistente de cambios crónicos en el EEG se asocia de manera significativa a alteraciones moderadas-graves motoras y cognitivas, haciendo del cEEG una técnica sensible y específica de alteración en el neurodesarrollo ulterior incluso más allá de los 2 años (166).

Aunque la detección de lesiones neuroanatómicas graves tipo HMG-HIV grado 3, IHPV y LSBQ mediante pruebas de neuroimagen es el marcador más potente para predecir un desenlace neurológico adverso, el cEEG proporciona información adicional independiente de la neuroimagen y de los factores de riesgo clínicos (163,178).

La tendencia en los últimos años es a intentar desarrollar un sistema de puntuación de EEG fácilmente reproducible para predecir la evolución neurológica a largo plazo de manera aislada o dentro de modelos multimodales que incluyan además el examen neurológico y las pruebas de neuroimagen (179).

Recientemente el grupo de Boylan et al. ha propuesto un esquema estandarizado para evaluar y analizar las características normales y patológicas de la actividad electroencefalográfica en los niños prematuros. Este método integra las clasificaciones anteriores teniendo en cuenta la edad postmenstrual, y evaluando la ciclicidad y organización temporal de la actividad eléctrica, así como la presencia de grafoelementos y patrones normales y patológicos y la alteración de otros elementos del EEG (180). Tiene como objetivo reducir la subjetividad del lector del EEG aportando, a modo de instrucciones, unas

definiciones muy detalladas de cada parámetro EEG a evaluar y para cada edad gestacional y/o postmenstrual. Posteriormente han desarrollado un sistema de gradación de la gravedad de las anomalías encontradas en el EEG utilizando este método (*tabla 3*). El uso de esta escala de gravedad en cEEGs realizados en las primeras 72 horas de vida y en cEEGs seriados ha demostrado ser una buena herramienta para predecir precozmente alteración del neurodesarrollo a los 2 años de edad (163). Los niños con un EEG normal o levemente alterado a las 32 y/o 35 semanas de EPM, incluso si en EEGs previos habían presentado anomalías electroencefalográficas moderadas/graves, tuvieron un neurodesarrollo normal a los 2 años. Los índices de precisión diagnóstica alcanzaron su valor máximo a las 35 semanas de EPM.

Tabla 3. Sistema de gradación de las anomalías del EEG desarrollado por Pavlidis et al. (180)

Grado	Definición
0	Normal
1	Leve bajo voltaje IBIs algo prolongados Ondas agudas positivas temporales y/u otras ondas agudas
2	Moderado bajo voltaje IBIs prolongados de manera moderada Ondas agudas positivas rolándicas Delta-brushes deformados Asimetría Asincronía anómala Descargas periódicas intermitentes breves, Ondas inmaduras en > 26 semanas y/o no ciclicidad en < 28 semanas
3	Bajo voltaje gravemente suprimido IBIs excesivamente prolongados Crisis Brote supresión en > 30 semanas
4	Inactivo Estado epiléptico

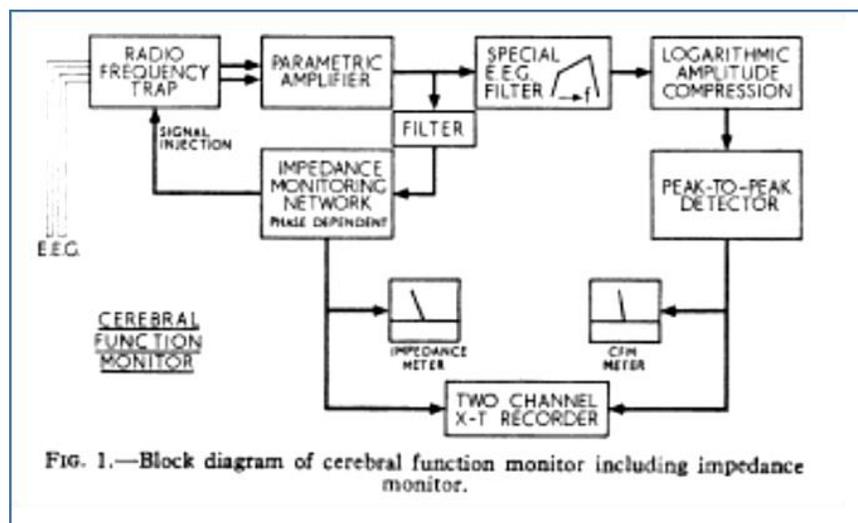
IBI: intervalo interbote

También han sido varios los intentos de hacer un análisis espectral automático del EEG (cuantifica la actividad rítmica u oscilatoria de las diferentes frecuencias) en los niños prematuros y examinar la capacidad predictiva de alteración ulterior del neurodesarrollo de este tipo de análisis pero los resultados no son concluyentes (181–183).

1.3.4. Electroencefalografía integrada por amplitud

En los años 60, Douglas Maynard, un ingeniero biomédico del laboratorio de investigación de EEG del London Hospital, diseñó el monitor de función cerebral (MFC) (184). A medida que las donaciones de órganos de humanos se hacían más frecuentes, aumentaba la necesidad de diagnosticar de manera precisa el daño cerebral irreversible en pacientes adultos reanimados tras una parada cardiaca. El EEG había demostrado tener valor para predecir la supervivencia de estos pacientes pero una monitorización continua de la actividad cerebral era costosa ya que requería de la disponibilidad de personal entrenado y aparatos complejos, y grababa los registros en cantidades ingentes de papel. Así, Pamela Prior, neurofisióloga del London Hospital, empezó a utilizar el monitor de función cerebral (185,186) (*figura 12*). Para hacer énfasis en un método o técnica y no en un monitor en concreto, al método que utiliza el MFC se le denomina frecuentemente electroencefalografía integrada por amplitud y se representa con las siglas aEEG.

Figura 12. Diagrama del funcionamiento del MFC extraído de la publicación de Maynard y Prior, 1969



A finales de los años 70 David Viniker, obstetra del London Hospital, junto con Maynard utiliza el MFC para monitorizar a fetos en las horas previas del parto (187). A principios de los años 80 investiga su aplicación en el neonato, escribiendo en 1983 (University of London) la primera tesis sobre la monitorización aEEG en neonatología. Destacó la capacidad del MFC para detectar ciclos sueño-vigilia, describió los cambios de la banda de aEEG con el sueño tranquilo y constató la importancia de interpretar los registros conociendo la edad postmenstrual del paciente dado que se producen cambios en el trazado de fondo (188). A partir de entonces se empieza a utilizar el MFC en la práctica clínica en neonatología y se identifican patrones de normalidad en niños a término y pretérmino (189–191). Para la descripción de patrones patológicos se monitorizó inicialmente a neonatos con asfixia perinatal (192). A día de hoy, tras la inclusión del MFC en los ensayos clínicos de hipotermia terapéutica en pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica, el aEEG es una herramienta imprescindible en el cuidado integral de estos niños (193–195) y se ha incorporado de manera rápidamente progresiva en las unidades de neonatología.

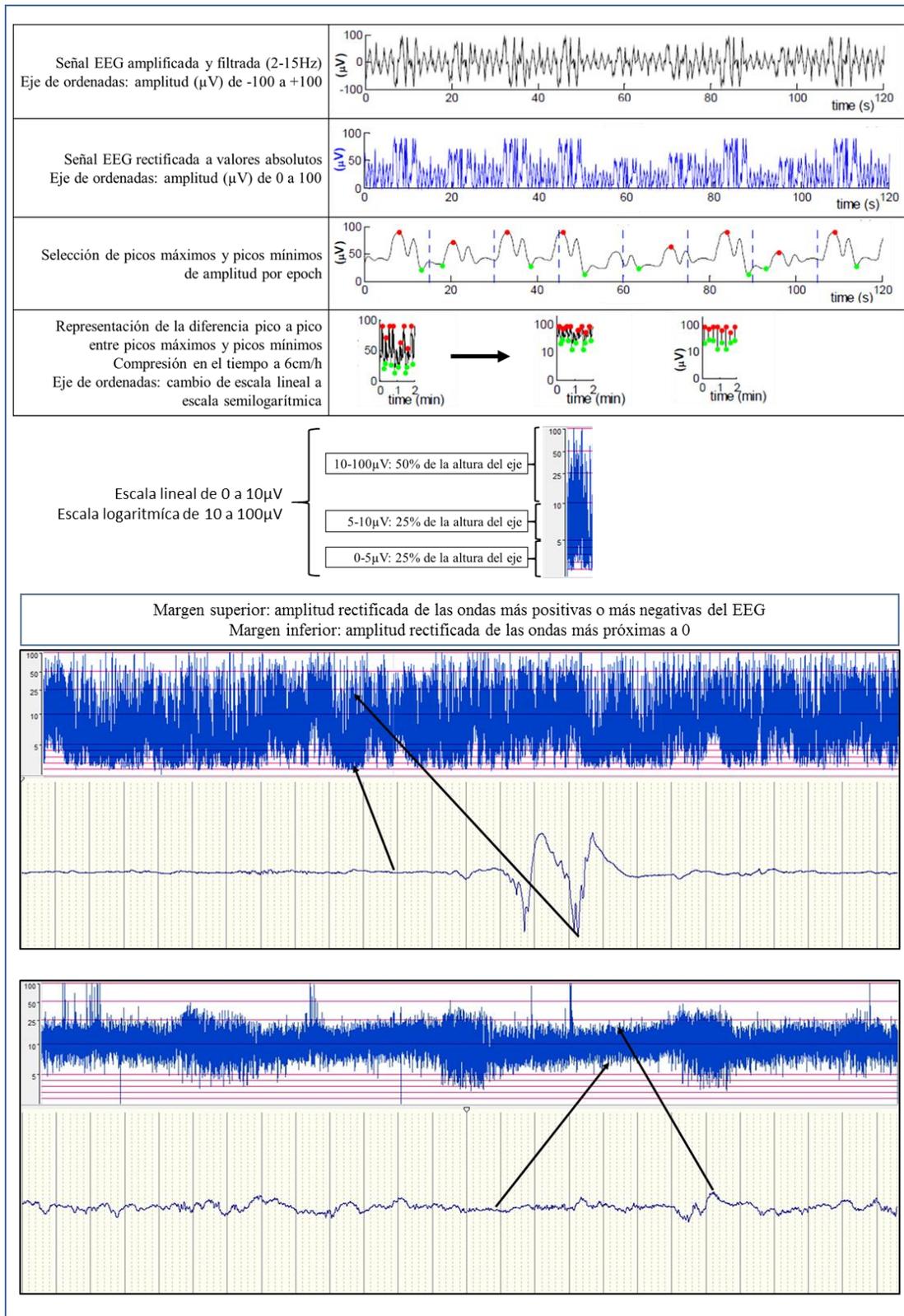
1.3.4.1. Procesamiento de la señal EEG

La señal EEG que se procesa para obtener el aEEG deriva de un canal, es decir, de la señal eléctrica que registra la diferencia de voltaje entre dos electrodos.

La señal de EEG se amplifica y se pasa por un filtro asimétrico de frecuencias de manera que se atenúan las frecuencias por debajo de 2Hz y por encima de 15Hz. Así se da igual peso a actividad EEG normal no rítmica que se atenúa a frecuencias altas y se minimizan los potenciales artefactos de baja frecuencia como sudor, actividad muscular, señales eléctricas, etc. El filtro de frecuencias bajas de 2Hz implica la pérdida de un componente importante del EEG neonatal. Una vez filtrada, se rectifica la señal EEG utilizando los valores absolutos de las ondas, es decir, invirtiendo las ondas negativas. Una vez que la señal EEG está rectificadas y tanto las deflexiones positivas como negativas del EEG se representan en un mismo eje positivo, se detectan los picos de máxima amplitud y los picos de mínima amplitud en cada epoch de 15 segundos. Se representa entonces la distancia pico a pico de pico máximo a pico mínimo de cada epoch y se comprime en el tiempo a 6cm/h ($10\text{min/cm} = 1\text{min/mm}$) obteniendo una banda densa. Así, el margen superior de la banda representa las ondas de mayor amplitud con los valores más positivos o más negativos de la señal EEG y el margen inferior representa las ondas de menor amplitud con los valores más cercanos a 0 de cada epoch de 15 segundos. Dado que el objetivo inicial del monitor de función cerebral era el diagnóstico de muerte cerebral, se eligió una escala semilogarítmica que resalta visualmente las amplitudes bajas. En la representación gráfica del aEEG, las amplitudes de 0 a $10\mu\text{V}$ se representan en escala lineal y las amplitudes de 10 a $100\mu\text{V}$ en escala logarítmica (\log_{10}), de manera que en el eje vertical de ordenadas, la mitad inferior representa las amplitudes de 0 a $10\mu\text{V}$ y la mitad superior las amplitudes de 10 a $100\mu\text{V}$ (184,196,197). Esta representación gráfica resulta de gran utilidad para el neonato, especialmente el neonato pretérmino, dado que presenta amplitudes mínimas muy inferiores al adulto.

En la *figura 13* se muestra el procesamiento de la señal de EEG para obtener el aEEG (196).

Figura 13. Procesamiento de la señal de EEG para obtener el aEEG.



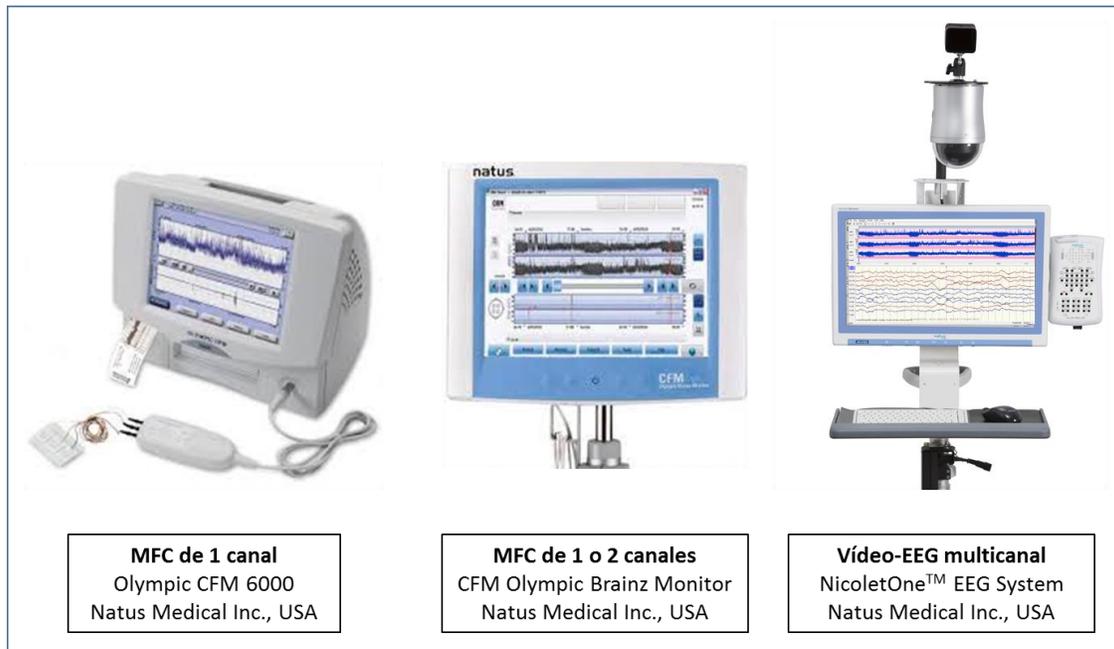
1.3.4.2. Técnica de aEEG en el neonato

Los primeros MFC procesaban el aEEG a partir de un único canal de cEEG. La posición recomendada de los electrodos para los registros monocanales es P3-P4 siguiendo el sistema Internacional 10-20, es decir, colocados simétricamente en las regiones parietales. Esta posición fue elegida originalmente por Maynard y Prior para evitar artefactos musculares y minimizar las interferencias durante las intervenciones de enfermería (184). Se considera además la localización topográfica más sensible para detectar cambios anómalos en el EEG secundarios a un compromiso vascular difuso ya que los electrodos P3-P4 se asientan sobre el ápex de los territorios de vascularización limítrofe. En adultos es común, en la práctica clínica, posicionar los electrodos en la frente usando un montaje bifrontal (Fp1-Fp2) para facilitar la colocación de los electrodos evitando áreas con cabello (198). Sin embargo, esta localización no es la ideal en neonatos porque las regiones frontales están aún poco desarrolladas desde el punto de vista electrofisiológico y se ha demostrado que hasta 2/3 de las crisis eléctricas generadas en otras áreas del cerebro no se propagan de manera consistente a las áreas frontales (199).

En la actualidad existen MFCs que ofrecen la posibilidad de hacer registros de aEEG de uno o dos canales y muestran tanto el aEEG como el EEG crudo, y equipos de video-EEG multicanal que incorporan el algoritmo para procesar el aEEG a partir de tantos canales de EEG como se deseen (*figura 14*). El uso de dos canales, uno en cada hemisferio, permite detectar asimetrías en la actividad cerebral y aumenta la sensibilidad diagnóstica del MFC tanto de lesiones focales como de crisis eléctricas, manteniendo la simplificación de la técnica de colocación e interpretación del EEG que tiene como objetivo el MFC (200).

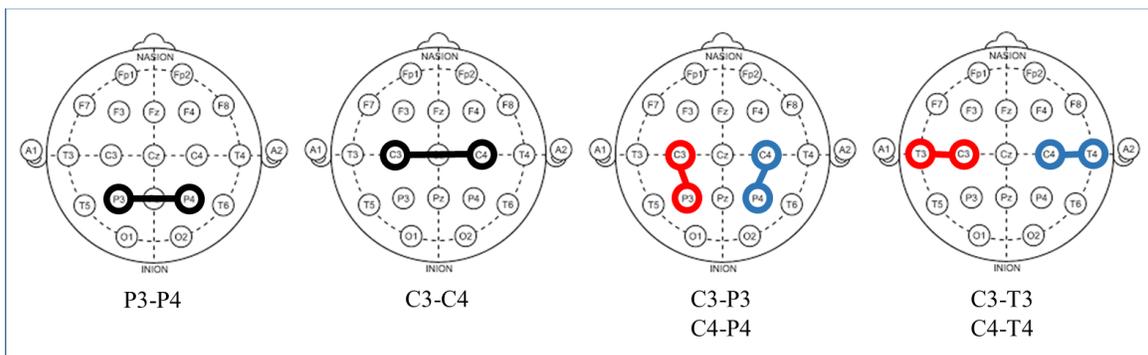
Los montajes de aEEG más utilizados en neonatología se muestran en la *figura 15*. Los electrodos utilizados son los mismos que para la monitorización mediante cEEG y el objetivo de conseguir una impedancia por debajo de 5-10 KOHms también se mantiene.

Figura 14. Monitores de función cerebral.



En los MFC específicos para aEEG, hay que tener en cuenta que las opciones de escala de voltaje ($\mu\text{V}/\text{mm}$) para el EEG crudo ($\pm 50\mu\text{V}$, $\pm 100\mu\text{V}$, $\pm 200\mu\text{V}$) son diferentes a las utilizadas en los aparatos de EEG convencional. La revisión del EEG crudo en la nueva era de los aparatos digitales tiene más opciones de sensibilidad/escala de voltaje, velocidad de registro y filtros de frecuencias en los monitores de vídeo-EEG convencional que en los MFC.

Figura 15. Montajes de aEEG en el neonato



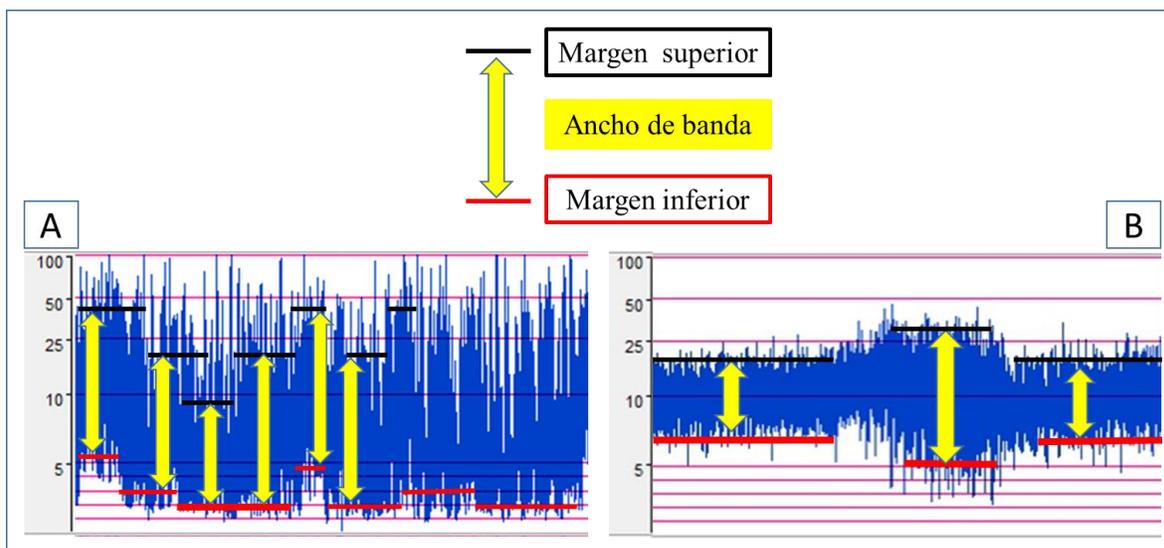
1.3.4.3. Interpretación del aEEG neonatal

A la hora de interpretar el aEEG, se analizan el trazado de fondo, la ciclicidad y la presencia o no de crisis (201). Los cambios evolutivos del trazado cEEG según la edad gestacional o postmenstrual se traducen en cambios en el porcentaje de actividad continua y discontinua presentes en los registros, en la ciclicidad y en el voltaje de los márgenes inferior y superior del trazado de fondo del aEEG. La aparición de ciclos sueño vigilia es probablemente el factor más estrechamente relacionado con la edad postmenstrual y el mejor indicador de desarrollo cerebral (202).

➤ **Trazado de fondo:**

El aEEG sólo utiliza los voltajes o amplitudes más alejados de 0 y los voltajes o amplitudes más próximas a 0 de las ondas de EEG independientemente de la frecuencia de las ondas. El aEEG, por tanto, no da información sobre la frecuencia de las ondas del EEG. Los elementos que definen el trazado de fondo en el aEEG son la amplitud del margen superior, la amplitud del margen inferior y el ancho de la banda (*figura 16*). Debido al procesamiento que se realiza de la señal del EEG crudo para obtener el aEEG, los rangos numéricos de amplitud normal son diferentes en cada técnica. Cuando se habla de voltaje de onda en el cEEG se refiere al voltaje total desde la deflexión positiva hasta la deflexión negativa de la onda, es decir, a la suma del voltaje de la parte positiva de la onda y el voltaje en valor absoluto de la parte negativa de la onda. Como en el aEEG se rectifican las ondas EEG y las deflexiones negativas se invierten a un eje positivo, los voltajes o amplitudes serán siempre inferiores en el aEEG respecto al cEEG.

Figura 16. Margen inferior, margen superior y ancho de la banda de aEEG.



A: Trazado aEEG de un niño prematuro de 25 semanas. El margen superior (líneas negras), el margen inferior (líneas rojas) y el ancho de banda (flechas amarillas) son muy variables. Las máximas amplitudes registradas se encuentran en 50-100 μ V pero la mayor parte del registro están en 10-50 μ V y las mínimas amplitudes por debajo de 5 μ V. **B:** Trazado aEEG de un niño a término. El margen superior (líneas negras), el margen inferior (líneas rojas) y el ancho de banda (flechas amarillas) del aEEG son más regulares. El ensanchamiento de la banda se corresponde con el *tracé alternant* del sueño tranquilo. Las máximas amplitudes registradas están en 25-50 μ V durante el sueño tranquilo y en 10-25 μ V el resto del tiempo, y las mínimas amplitudes en torno a 5 μ V en el sueño tranquilo y en 5-10 μ V el resto del tiempo.

- Margen superior: viene determinado por las ondas EEG de voltaje más positivo o más negativo, es decir, por las ondas positivas o negativas más alejadas de 0. El voltaje normal en el cEEG de los niños a término está bien definido por encima de 25 μ V. En los niños prematuros es más complicado, y aunque la actividad EEG predominante se sitúa aproximadamente entre 15 y 50 μ V, el rango de normalidad del voltaje máximo es mucho más amplio. Este rango es máximo en los niños extremadamente prematuros, desde 15-25 μ V en la mayoría de los brotes a ondas de hasta

300-400 μ V. Hay que recordar que las ondas de máximo voltaje suelen ser ondas muy lentas que se van a filtrar durante el procesamiento de la señal EEG, sin embargo otras ondas de gran voltaje como los brotes theta de 200 μ V no se filtrarán. En el niño a término el margen superior de la banda aEEG está en 10-25 μ V la mayor parte del tiempo (puede subir a 25-50 μ V) y en el niño prematuro extremo en 25-50 μ V con muchos brotes entre 50-100 μ V. A medida que los brotes de actividad EEG van disminuyendo en voltaje a mayor EG y se acortan los IBIs, el margen superior del aEEG desciende y tiene menos interrupciones.

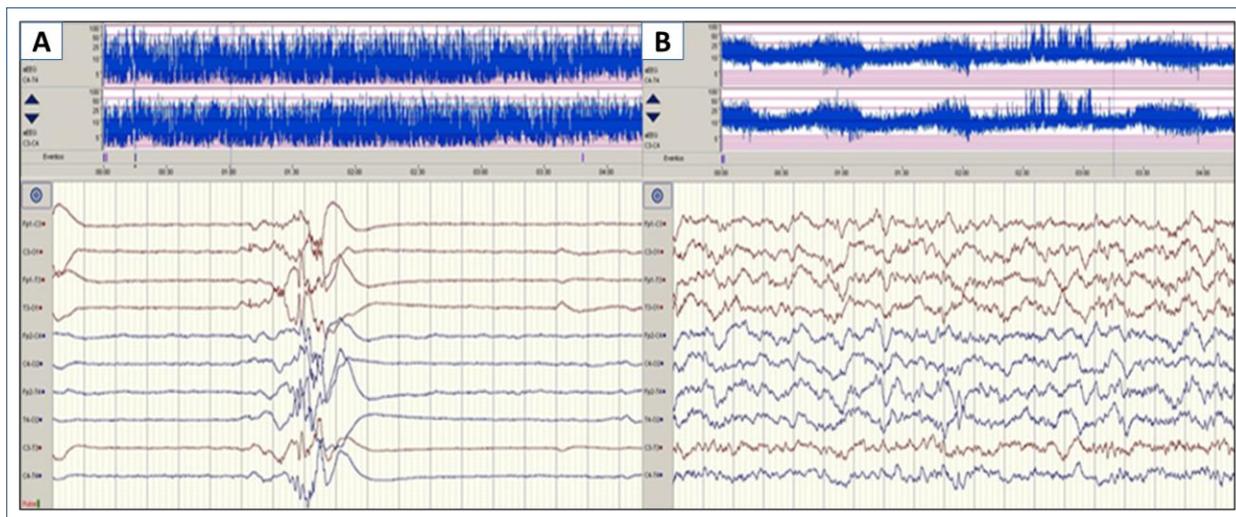
- Margen inferior: viene determinado por las ondas de EEG positivas o negativas cuyo voltaje esté más cercano a 0. El margen inferior asciende a mayor EG a medida que se acortan los IBIs y se alargan los brotes de actividad EEG, de manera que en los niños prematuros el margen inferior está por debajo de 5 μ V y en los niños a término en 5-10 μ V.

- Ancho de banda: es la altura de la banda densa entre el margen superior y el margen inferior. La banda de aEEG será más estrecha a menor diferencia entre las ondas EEG ya rectificadas de mayor voltaje y las de menor voltaje, es decir a menor diferencia de pico máximo a pico mínimo, y más ancha a mayor diferencia pico a pico. Así, el ancho de banda es máximo en los niños prematuros extremos en los que la diferencia entre el voltaje de los brotes y grafoelementos y el voltaje de los IBIs es máxima, y se va estrechando a mayor EG a medida que disminuye la discontinuidad del trazado EEG (*figura 17*).

Es importante tener en cuenta que la amplitud o voltaje del EEG puede verse afectado por la distancia entre los electrodos de superficie (menos diferencia de voltaje a menor distancia), edema del cuero cabelludo (atenua el voltaje) y señales eléctricas no cerebrales (ECG, ventilación de alta frecuencia, etc. que artefactan los valores máximos y mínimos de voltaje) y, en estos casos, puede elevar o descender falsamente los márgenes de la banda del aEEG. Es por esto que, no sólo hay que conocer los valores de

normalidad de las amplitudes máximas y mínimas del aEEG, sino además saber reconocer los patrones normales y patológicos del trazado de fondo (203).

Figura 17. Comparación del trazado de fondo del aEEG entre el niño prematuro y el niño a término.

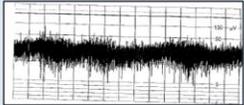
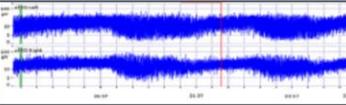
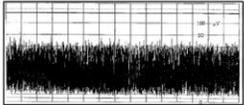
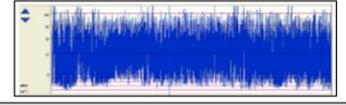
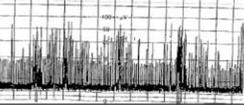
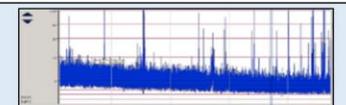
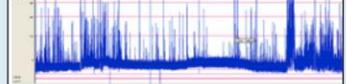


A: trazado discontinuo en un niño de 25 semanas de edad gestacional. Trazado aEEG con banda ancha con margen inferior por debajo de $5\mu\text{V}$. **B:** trazado continuo en un niño a término de 40 semanas. Trazado aEEG con banda estrecha con margen inferior por encima de $5\mu\text{V}$. Presencia de ciclos sueño-vigilia.

Se han descrito dos sistemas de clasificación de trazados de aEEG (*figura 18*): la clasificación de al Naqeeb et al. basada en el voltaje de los márgenes superior e inferior de la banda de aEEG (204); y la clasificación de Hellström-Westas et al. basada en el reconocimiento visual de patrones, que utiliza además terminología basada en los criterios de clasificación de los trazados de cEEG (205). Ambas clasificaciones han sido validadas en los neonatos a término, especialmente en los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Sin embargo, ninguna hace referencia a los patrones de normalidad de los trazados aEEG para la población de niños más inmaduros (< 32 semanas de edad gestacional). Destacar también que aunque Hellström-Westas et al. aproximaron la terminología de la clasificación de los trazados aEEG a la

del cEEG hay que tener en cuenta que no son equivalentes. Un trazado inactivo en el aEEG no siempre equivale a un trazado inactivo en el cEEG que se rige por unos criterios de voltaje ($<2\mu\text{V}$) y arreactividad que no se aplican al aEEG.

Figura 18. Clasificaciones del trazado de fondo del aEEG

<i>al Naqeeb et al.</i>		<i>Hellström-Westas et al.</i>	
<p>Amplitud normal: margen superior $> 10\mu\text{V}$ y margen inferior $> 5\mu\text{V}$.</p>			<p>Continuo: banda estrecha con margen inferior en torno (5)7-10μV y margen superior 10-25(50)μV. Ciclos sueño vigilia desarrollados</p>
<p>Amplitud moderadamente anormal: margen superior $> 10\mu\text{V}$ y margen inferior $\leq 5\mu\text{V}$.</p>			<p>Discontinuo: banda ancha con margen inferior variable $< 5\mu\text{V}$ y margen superior $> 10\mu\text{V}$</p>
<p>Amplitud suprimida: margen superior $< 10\mu\text{V}$ y margen inferior $< 5\mu\text{V}$, generalmente acompañado de brotes de gran amplitud.</p>			<p>Bajo voltaje: banda estrecha con voltaje muy bajo (en torno a $0 < 5\mu\text{V}$)</p>
			<p>Brote supresión (BS): discontinuo con margen inferior sin variabilidad en 0-1(2)μV, y brotes con amplitud $> 25\mu\text{V}$</p> <p>BS+: densidad ≥ 100 brotes/hora BS-: densidad < 100 brotes/hora</p>
			<p>Inactivo o plano: sin apenas actividad, márgenes superior e inferior $< 5\mu\text{V}$</p>

Han sido varios los intentos de definir los patrones de normalidad del trazado aEEG del niño prematuro (206). Los primeros estudios de aEEG en neonatos sanos incluyeron niños moderadamente prematuros y muy prematuros pero la mayoría por encima de 30 semanas de edad gestacional (188–190,207–209). En 1987, Greisen et al. clasifican los trazados de niños de 25 a 32 semanas de EG en trazados con actividad continua y trazados con actividad discontinua de tipo brote supresión o de tipo “tracé

alternant” (207). Posteriormente, en 1991, Hellström-Westas et al. (coautores del trabajo anterior) en un estudio con niños < 900g de peso al nacimiento clasifican los trazados de fondo en continuos y discontinuos con patrón de brote supresión con o sin reactividad a la manipulación (191). No es hasta la primera década del siglo XXI cuando aparecen más estudios, varios ya con MFC digitales, que describen de una manera cualitativa y cuantitativa los trazados aEEG del niño muy prematuro y extremadamente prematuro (210–213). La mayoría de estos estudios aportan datos de normalidad relacionados con variables como el margen superior e inferior de la banda, el ancho de banda y la ciclicidad. En 2004 Olischar et al. adaptaron los tres tipos de trazados descritos por Hellström-Westas et al. y mejoran la caracterización del aEEG del prematuro redefiniéndolos como patrones continuo, discontinuo de bajo voltaje y discontinuo de alto voltaje, y cuantificando el porcentaje de tiempo que estaba presente cada patrón para las distintas edades gestacionales a partir de 75 niños prematuros menores de 30 semanas (*figura 19* y *tabla 4*) (210). En este estudio y en publicaciones posteriores se ha demostrado que a mayor edad gestacional el patrón discontinuo de bajo voltaje disminuye y el patrón continuo aumenta (211,214–216). Como se ha mencionado anteriormente, Hellström-Westas et al. no incluyeron en su clasificación de reconocimiento visual de patrones propuesta con posterioridad, en 2006, una evaluación de patrones y amplitudes del prematuro en las distintas edades gestacionales (205).

Figura 19. Clasificación de los patrones de aEEG del niño prematuro de Olischar et al. y definición de ciclos sueño vigilia de Kuhle et al. (210,217)

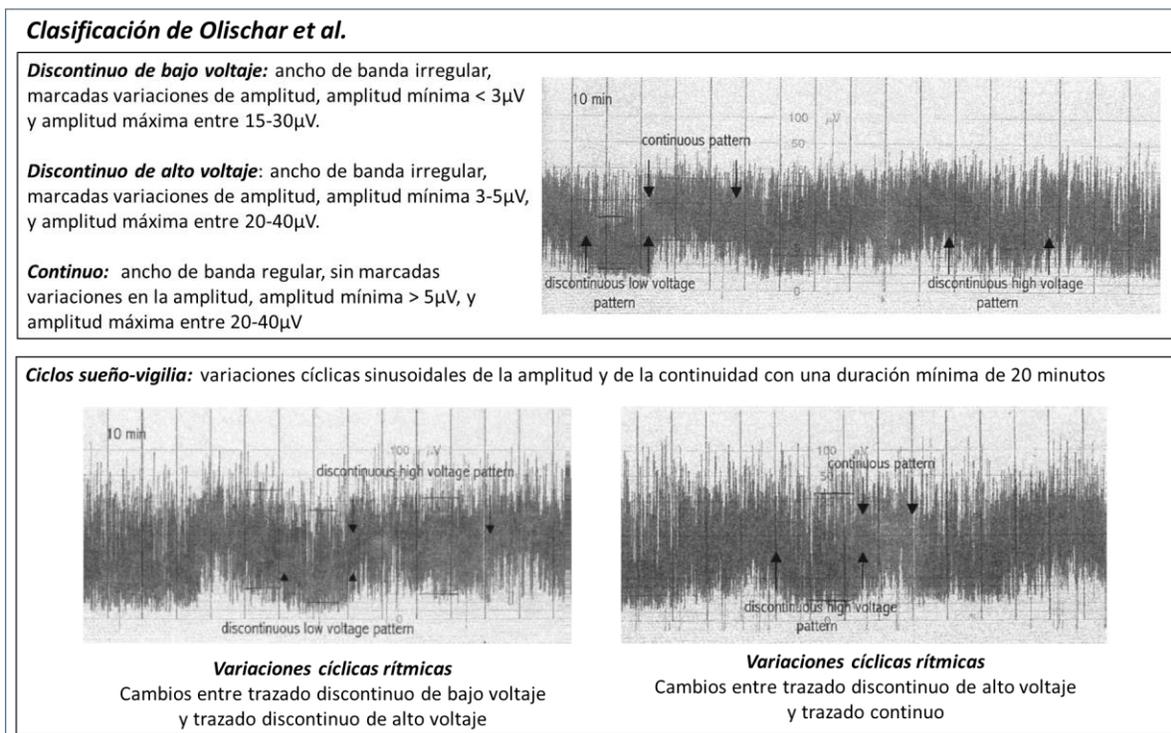


Tabla 4. Clasificación y valores de referencia de patrones aEEG de Olischar et al.(210)

Patrón aEEG	Ancho de banda	Margen inferior	Margen superior	Mediana (%) de tiempo (p25-p75)		
				24-25 semanas	26-27 semanas	28-29 semanas
Discontinuo de BAJO voltaje	Irregular	<3µV	15-30µV	56 (46-70)	34 (3-59)	7 (0-32)
Discontinuo de ALTO voltaje	Irregular	3-5µV	20-40µV	33 (18-54)	56 (31-65)	52 (26-74)
Continuo	Regular	>5µV	20-40µV	0 (0-9)	6 (0-21)	17 (0-67)

➤ **Ciclicidad:**

La ciclicidad se refiere a la variabilidad intrínseca de la discontinuidad/continuidad y el ancho de banda del aEEG, a modo de oscilaciones sinusoidales semirrítmicas. Está presente en el trazado aEEG a partir de las 24-26 semanas de edad gestacional, y evoluciona de forma progresiva a lo que se denominan ciclos sueño-vigilia (CSV) bien establecidos en el recién nacido a término sano (205,208,217,218).

En los niños < 30 semanas se ha definido la presencia de ciclicidad como variaciones sinusoidales cíclicas de la amplitud y el ancho de banda con una duración mínima de cada patrón de 20 minutos (*figura 19*) (217). En los niños prematuros extremos, antes de que emerjan los estados clínicos de conducta (basados en la actividad motora, patrón respiratorio y presencia de REM –“rapid eye movements”-), no está claro a qué se corresponde esta ciclicidad y existe controversia sobre si son fases rudimentarias del sueño o ritmos cíclicos endógenos implicados en el desarrollo cortical (218,219).

Los ciclos sueño-vigilia son claramente discernibles a partir de las 30 semanas de edad gestacional que es cuando los estados de conducta (vigilia, sueño tranquilo y sueño activo) empiezan a tener correlato electroencefalográfico. En el EEG la actividad discontinua desaparece primero en el sueño activo en torno a las 30-31 semanas, después en la vigilia en torno a las 33-34 semanas y finalmente en el sueño tranquilo a la edad del término. En el aEEG no es posible delimitar los diferentes estados pero sí identificar la presencia de estas variaciones de discontinuidad/continuidad en el trazado de fondo que se corresponden con la presencia de cambios de estado. A partir de las 32 semanas el ensanchamiento de la banda aEEG en cada CSV se corresponde con el sueño tranquilo, y la duración media del mismo se mantiene estable en 20-30 minutos (190). En el niño a término el ensanchamiento de la banda de aEEG que se produce durante el sueño se corresponde con el *tracé alternant* del sueño tranquilo del cEEG, mientras que el sueño activo y la vigilia son indistinguibles entre sí en el aEEG (205).

La presencia de CSV en el niño a término y pretérmino tardío indica la integridad de las estructuras subcorticales.

Hellström-Westas et al. clasifican los CSV en (205):

- Ausencia de CSV: ausencia de variaciones cíclicas del trazado aEEG.
- CSV inmaduros/inminentes: algunas, pero no completamente desarrolladas, variaciones cíclicas del margen inferior.
- CSV desarrollados: variaciones sinusoidales claramente identificables entre actividad de fondo discontinua y continua con una duración del ciclo ≥ 20 minutos.

El EEG muestra cambios predecibles como consecuencia del desarrollo y maduración estructural y funcional del cerebro. Estos cambios se reflejan en los trazados de aEEG en el porcentaje de continuidad presente, en la presencia y desarrollo de los CSV y en el voltaje del margen inferior y ancho de banda. Burdjalov et al. desarrollaron, a partir de registros seriados de 30 recién nacidos de 24 a 39 semanas de edad gestacional sin lesiones en la ecografía cerebral, un sistema de puntuación para evaluar la maduración del trazado aEEG en función de la edad gestacional y/o edad postmenstrual (202). Utilizaron el montaje de un canal P3-P4. Este sistema de puntuación se basa en el análisis visual de las características de diferentes variables: continuidad (0-2), ciclicidad (0-5), amplitud del margen inferior (0-2) y ancho de banda (0-4). La puntuación mínima es 0 y la máxima 13 (*figura 20*). La puntuación total se correlaciona con la edad gestacional y/o postmenstrual alcanzando la puntuación máxima a las 35-36 semanas. Otros autores han validado posteriormente este sistema de puntuación demostrando que, aunque inferior al cEEG, tiene una correlación buena con la edad postmenstrual (220,221). La puntuación de ciclicidad que propone en función de la maduración de la misma es el más detallado de la literatura.

Figura 20. Sistema de puntuación de la maduración del trazado de fondo del aEEG de Burdjalov et al.(202)

Score de Burdjalov et al.								
Continuidad	Ciclicidad	Ejemplo	Co	Ci	MI	AB	Total	EPM (sem)
0 = Discontinuo	0 = Nada		0	0	1	1	2	24-25
1 = ± continuo	1 = Aparecen las primeras ondas		1	1	2	2	6	27-28
2 = Continuo	2 = Más o menos ciclicidad		2	2	2	2	8	29-30
	3 = Ciclos definitivos, pero interrumpidos		2	3	2	3	10	31-32
	4 = Ciclos definitivos, no interrumpidos		2	4	2	3	11	34
	5 = Ciclos regulares, maduros		2	5	2	4	13	36-37
Amplitud del margen inferior	Ancho de banda (AB) y amplitud del margen inferior (MI)							
0 = <3µV	0 = Muy deprimido, ancho de banda ≤15µV y MI bajo (5µV)							
1 = 3-5µV	1 = Muy inmaduro, ancho de banda >15µV y MI bajo (5µV)							
2 = >5µV	2 = Inmaduro, ancho de banda >20µV y MI alto (>5µV)							
	3 = Madurando, ancho de banda 15-20µV y MI alto (>5µV)							
	4 = Maduro, ancho de banda <15µV y MI alto (>5µV)							

Diversos estudios han descrito una aceleración de la maduración en variables como la continuidad, la ciclicidad y el ancho de banda en el trazado aEEG en las primeras semanas de vida en niños nacidos prematuramente, clínicamente estables y sin lesión en la ecografía cerebral al compararlos con niños de mayor edad gestacional con la misma edad postmenstrual (215,216,222). Sin embargo, estos hallazgos no son consistentes para todas las variables analizadas del aEEG, ya que otros autores no han observado esta aceleración, no demostrándose en ninguna variable del aEEG o solamente en la ciclicidad (211,221,223). Esta controversia se ve además avivada por los datos reportados en la literatura en estudios con cEEG que no avalan la teoría de la maduración acelerada de la actividad cerebral en el niño muy prematuro (221,224,225).

En la **tabla 5** se recogen las características madurativas del aEEG publicadas en la literatura.

Tabla 5. Características madurativas del aEEG

EG (semanas)	Trazado de fondo	Ciclicidad	Margen inferior (μV)		Margen superior (μV)	
				ST		ST
24-25	DC	+/-	2-5	-	25-50 (100)	-
26-27	DC	+/-	2-5	-	25-50 (100)	-
28-29	DC > C	++/-	2-5	-	25-30	-
30-31	C > DC	+	5-7	1-3	15-30	10-30
32-33	C > DC	+	5-7	1-3	15-25	10-30
34-35	C >> DC (ST)	+	6-8	1-4	15-20	15-35
36-37	C >> DC (ST)	+	6-9	2-5	12-20	20-35
38-40	C >> DC (ST)	+	6-10	6-10	10-25	15-45

EG: Edad gestacional; DC: discontinuo; C: continuo; ST: sueño tranquilo

➤ Crisis:

La mayoría de las crisis se reconocen en el trazado aEEG como elevaciones bruscas del margen inferior acompañadas generalmente, pero no siempre, de elevaciones del margen superior (197,203). La amplitud máxima en el cEEG, pico a pico, de la actividad ictal en el corazón de una crisis neonatal típica es de aproximadamente $145\mu\text{V}$, y por eso se eleva el margen inferior de la banda aEEG (226).

Los despertares durante las manipulaciones y una infinidad de artefactos pueden provocar elevaciones en el margen inferior de la banda aEEG que se interpreten erróneamente como crisis. Es por ello indiscutible la necesidad de revisar el EEG crudo ante cualquier elevación del margen inferior del trazado de aEEG para no confundir crisis con artefactos. El estado epiléptico puede verse como un patrón en dientes de sierra o como una elevación sostenida de la banda aEEG.

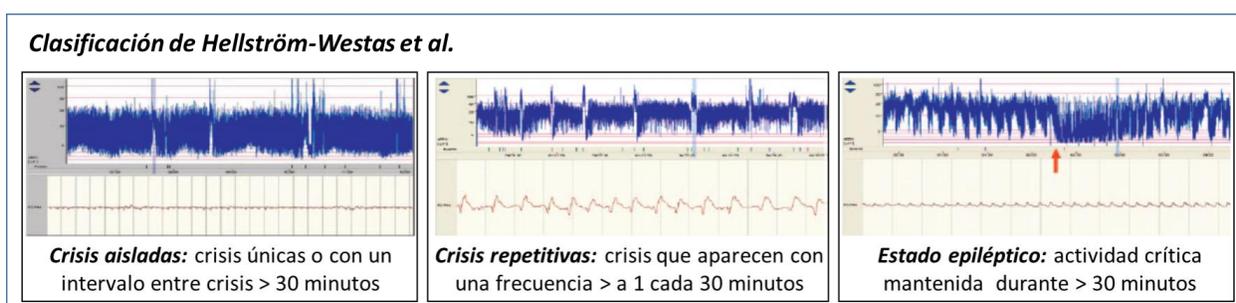
Las crisis en el neonato son generalmente focales pero se propagan rápidamente a zonas adyacentes, por lo que a pesar del menor número de electrodos de superficie, el aEEG ha demostrado ser una prueba diagnóstica sensible y específica para la detección de crisis en el recién nacido a término y pretérmino tardío. Sin embargo, la actividad epileptiforme intercrítica no produce cambios en el trazado de fondo del

aEEG (227). En los niños muy prematuros y prematuros extremos no hay tanta experiencia sobre la capacidad del aEEG de detectar crisis.

En la *figura 21* se muestra la clasificación de las crisis eléctricas detectadas mediante aEEG propuesta por Helström-Westas et al (205).

Al igual que para el cEEG se están diseñando algoritmos fiables de detección automática de crisis a partir del aEEG y cEEG de uno o dos canales (228,229).

Figura 21. Clasificación de las crisis eléctricas detectadas en el aEEG



Recientemente se ha descrito un patrón de crisis característico en niños con epilepsia neonatal secundaria a una mutación en el gen KCNQ2 que consiste en un descenso brusco del margen inferior del aEEG al final de la crisis y que refleja una profunda supresión post-ictal de la actividad cerebral (230).

1.3.4.4. Limitaciones del aEEG

La menor cobertura espacial y de frecuencias del aEEG hacen que se pierda un 20-30% de las crisis en el neonato (199,226,231–234), si bien, esta pérdida se compensa con la posibilidad de mantener una monitorización continua de la actividad eléctrica cerebral en caso de crisis. Dado que 1mm de trazado equivale a 1 minuto de registro de EEG, las crisis eléctricas cuya duración sea inferior a 30 segundos no se

distinguen en el trazado de aEEG. También es posible no identificar las crisis de baja amplitud que no modifican significativamente el margen inferior del aEEG e infraestimarse la duración total de las crisis (227). Así, se ha calculado una sensibilidad media de 76% y especificidad de 85% para la detección de crisis del aEEG combinado con la línea del EEG crudo. Igualmente se ha descrito una posible sobreestimación de crisis con el aEEG debido a la interpretación errónea de artefactos como crisis eléctricas (235–239).

Al no analizar frecuencias, el aEEG no permite estudiar los grafoelementos madurativos.

Al comparar ambas técnicas, aunque el cEEG ofrece más información que el aEEG y permite evaluar la maduración de la función cerebral con mayor detalle y estimar la edad postmenstrual con mayor precisión, su lectura es mucho más complicada y necesita entrenamiento específico en neurofisiología. El MFC permite una monitorización continua, las 24 horas del día, de la función cerebral supervisada por el personal que se encuentra al cuidado directo de los pacientes.

1.3.4.5. Valor predictivo del pronóstico neurológico del aEEG en el niño prematuro

Desde la década de los años 90 se conoce el gran valor predictivo para determinar el pronóstico neurológico del trazado de fondo aEEG en los niños a término con encefalopatía hipóxico-isquémica (195,240–242). El valor predictivo del trazado aEEG no se ha evaluado en el niño prematuro tan extensamente como en el niño a término, aunque el número de estudios demostrando su utilidad en esta población está creciendo.

En los últimos años estudios realizados en población de niños prematuros muestran que el trazado aEEG es capaz de detectar alteraciones neurológicas precoces y que tiene valor predictivo para determinar el pronóstico neurológico a la edad de 2-3 años.

Algunos patrones del trazado de fondo, la ausencia de ciclicidad, el retraso en la maduración de los ciclos sueño-vigilia y la presencia de crisis en las primeras horas de vida se asocian a la presencia de lesión

cerebral como la hemorragia intraventricular (HIV), el infarto hemorrágico periventricular y la leucomalacia periventricular (191,243–246). Además, el grado de depresión del trazado se ha asociado a la gravedad de la HIV (207). En pacientes con HIV, la desaparición de la ciclicidad en los días siguientes al diagnóstico de la hemorragia así como la depresión del trazado de fondo se han asociado al desarrollo ulterior de hidrocefalia posthemorrágica (247,248).

Estudios recientes han analizado la capacidad para predecir el pronóstico neurológico de la aEEG a la edad de 2-3 años en niños nacidos prematuros. La presencia de CSV en la primera semana de vida se asocia a buen pronóstico a la edad de 2 años (191). Los trazados de fondo suprimidos (BS e inactivo), la ausencia de ciclicidad, un número reducido de brotes/hora y las crisis en los primeros días de vida se han asociado a mal pronóstico neurológico (209,245,249–251). Menos frecuentemente se ha estudiado la capacidad predictiva de los estudios seriados de aEEG a diferentes edades postmenstruales, siendo de momento los resultados contradictorios (252–255).

La heterogeneidad en la metodología de los distintos estudios, así como los tamaños muestrales reducidos, limitan las conclusiones para poder establecer unas indicaciones clínicas de monitorización en el niño prematuro.

En la *tabla 6* se muestran los estudios que evalúan la capacidad de detectar o predecir lesiones cerebrales y/o el fallecimiento y en la *tabla 7* los estudios que evalúan la capacidad predictiva del aEEG de alteraciones en el neurodesarrollo.

Es importante destacar el posible efecto de medicaciones sedantes y antiepilépticas sobre el trazado de fondo en el niño prematuro a la hora de interpretar los registros. El efecto puede durar de minutos a horas (256). El SNC del niño prematuro parece ser más sensible a su efecto depresor que el del niño a término. Con un efecto mayor a menor edad gestacional, estas medicaciones afectan a la ciclicidad, alargan los IBIs, producen un descenso de las amplitudes y una pérdida de la variabilidad del margen inferior pudiendo inducir trazados tipo brote-supresión (257–260).

Por otro lado se está explorando la relación entre la función cerebral precoz estudiada mediante aEEG en los primeros días de vida y la morfología cerebral estudiada mediante resonancia magnética, dado que se postula que la actividad cerebral en sí misma contribuye al desarrollo estructural del cerebro (261).

Tabla 6. Estudios que evalúan la capacidad del aEEG para detectar o predecir lesiones cerebrales y/o muerte.

Referencia	N EG(s)	Edad aEEG	HIV 1-2	HIV 3 IHPV	LSB	Muerte	Hallazgos más relevantes
Olischar 2007 (262)	131 < 30	< 14d	X	X			Mayor % de trazado DC de bajo voltaje, menor % DC de alto voltaje, y ausencia de trazado continuo a mayor grado de HMG-HIV/IHPV Menos CSV a mayor grado de HMG-HIV/IHPV
Bowen 2010 (246)	65 < 29	< 48h: 12-14h 24-26h 46-48h	X	X		X	Continuidad (< 80% a 10µV) : VPP 73%, VPN 86%. Trazado BS
Shah 2010 (263)	51 < 30	< 7d Cont	X	X		X	Crisis: mayor OR de lesión estructural a menor EG
Chalak 2011 (264)	30 < 28	< 48h: Total 1h		X			Trazado BS/Inactivo: S 57%, E 100%, VPN 85%, VPP 100%.
Kato 2011 (265)	20 27-30	0-5d 6-13d 21-34d			X		Margen superior más elevado en la 2ª semana de vida
Kidokoro 2012 (245)	12 27-32	< 24h: Cont		X	X		Ausencia de ciclicidad en las primeras 24h de vida
Soubasi 2012 (266)	115 25-32	< 72h: Total 5h		X	X		Trazado BS, BV, Inactivo o DC bajo voltaje: S 89%, E 61%, VPP 41%, VPN 94% Ausencia de ciclicidad: S 63%, E 80% Margen inferior <3µV: S 52%, E 88%
Natalucci 2013 (244)	104 < 32	< 24h a día 4 Cont	X	X	X		Sistema de puntuación de Burdjalov: aumenta en los primeros días de vida. En niños con lesión cerebral grave hay retraso en la maduración de la puntuación de ciclicidad

La edad a la que se realizaron los registros EEG difiere de unos estudios a otros: monitorizaciones continuas los primeros días de vida, o en determinadas franjas horarias los primeros días de vida, o a determinados días de vida.

EG: Edad gestacional; s: semanas; HIV: hemorragia intraventricular; IHPV: infarto hemorrágico periventricular; LSB: lesión de sustancia blanca; d: días; h: horas; Cont: continuo; DC: discontinuo; CSV: ciclos sueño-vigilia; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; BS: brote supresión; BV: bajo voltaje; OR; odds ratio.

Tabla 6 (continuación). Estudios que evalúan la capacidad del aEEG para detectar o predecir lesiones cerebrales y/o muerte.

Referencia	N EG(s)	Edad aEEG	HIV 1-2	HIV 3 IHPV	LSB	Muerte	Hallazgos más relevantes
Benavente 2014 (243)	92 ≤ 32	< 72h: 12-14h 46-48h 70-72h		X		X	Ausencia de CSV : muerte Trazado de bajo voltaje: muerte y lesión cerebral grave
Vesoulis 2014 (250)	95 < 32	< 72h Cont	X	X	X	X	La presencia de crisis no aumenta el riesgo pero sí la duración prolongada de las mismas
Song 2015 (267)	152 27-31	<72h: Total 4-24h			X		Sistema de puntuación de Burdjalov <5 Trazado BS/Inactivo/BV o ausencia de CSV o Crisis No asociación con HMG-HIV/IHPV
Magalhães 2018 (268)	70 < 33	< 48h: Total 6h		X	X		Trazado BS, BV, Inactivo: S 100%, E 89%
Meledin 2019 (269)	229 < 28	< 72 Cont				X en UCIN	Trazado inactivo/BV/BS-: asociación significativa Crisis: no valor predictivo

La edad a la que se realizaron los registros EEG difiere de unos estudios a otros: monitorizaciones continuas los primeros días de vida o en determinadas franjas horarias los primeros días de vida.

EG: Edad gestacional; HIV: hemorragia intraventricular; IHPV: infarto hemorrágico periventricular; LSB: lesión de sustancia blanca; s: semanas; d: días; h: horas; Cont: continuo; DC: discontinuo; CSV: ciclos sueño-vigilia; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; BS: brote supresión; BV: bajo voltaje; OR: odds ratio.

Tabla 7. Estudios que evalúan la capacidad del aEEG para predecir alteraciones del neurodesarrollo

Referencia	N EG(s)	Edad aEEG	Seguimiento				Hallazgos más relevantes	
			Muerte	Edad	PC	Retraso psicomotor		Ep
Hellström- Westas 1991 (191)	31 23-33	< 48h a 7º día Cont	X	2a	X	X	% Trazado con margen inferior >3µV: S 67%, E 94%, VPP 91% Trazado inactivo: S 38%, E 100%, VPP 100% CSV: S 73%, E 69%, VPP 69% Crisis: S 75%, E 80%, VPP 80%	
Hellström- Westas 2001 (209)	64 < 33	< 7d	X	3a	X	X	X	Brotos/h <130 en 2º día de vida: S 70%, E 92%, VPP 95%, VPN 60% Crisis: no asociación con desenlace
Klebermas 2011 (270)	143 < 30	< 14d	X	3a	X	X		Sistema de puntuación combinado de trazado, presencia de CSV y crisis: puntuación: S 61%, E 98%, VPP 96%, VPN 79%
Kidokoro 2012 (245)	12 27-32	< 24h Cont		1a	X	X		Ausencia de ciclicidad en las primeras 24 horas de vida
Wickström 2012 (249)	49 < 30	< 72h Cont	X	2a	X	X		Trazado BS: S 89%, E 67%, VPP 63%, VPN 91% Ausencia CSV: S 58%, E 77%, VPP 61%, VPN 74% Ausencia de trazado dominante continuo: S 89%, E 53%, VPP 54%, VPN 89% %IBI > 55% de registro: S 59%, E 90%, VPP 77%, VPN 79% Crisis: no valor predictivo
Welch 2013 (253)	65 < 28	28s 32s 36s		18m a 22m		X		Sistema de puntuación de Burdjalov: no es predictivo
Vesoulis 2014 (250)	95 < 32	< 72h Cont		2a		X		La presencia de crisis, independientemente de la duración se asocia a retraso en el lenguaje
Reynolds 2014 (252)	136 ≤ 30	< 14d 30s 34s > 37s		2a		X		Sistema de puntuación de Burdjalov a las 30 y 34 semanas predice el score motor de la escala de BayleyIII

La edad a la que se realizaron los registros EEG difiere de unos estudios a otros: monitorizaciones continuas los primeros días de vida, o en determinadas franjas horarias los primeros días de vida, o días de vida o semanas de EPM.

EG: Edad gestacional; PC: parálisis cerebral; Ep: epilepsia; s: semanas; d: días; h: horas; a: años; m: meses; Cont: continuo; IBI: intervalo interbrote; CSV: ciclos sueño-vigilia; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; BS: brote supresión.

Tabla 7 (continuación). Estudios que evalúan la capacidad del aEEG para predecir alteraciones del neurodesarrollo

Referencia	N EG(s)	Edad aEEG	Seguimiento					Hallazgos más relevantes
			Muerte	Edad	PC	Retraso psicomotor	Ep	
Song 2015 (267)	152 27-31	< 72h: 4-24h	X	18m	X	X		Trazado BS/Inactivo/BV o ausencia de CSV o Crisis: S83%, E58%, VPP 15.9%, VPN 97% para PC; S 75%, E 60.9%, VPP 28%, VPN 92% para muerte y/o PC y/o retraso psicomotor y/o alteración neurosensorial
Raiser 2017 (271)	232 < 32s	<72h: Cont 7d 14d 21d 28d		18m		X		Puntuación de Burdjalov entre las 18-24h: S 67%, E 57%, VPP 46%, VPN 77% aEEGs seriados: no predictivos
Bruns 2017 (251)	65 ≤ 32	< 72h: 4h/día	X	2a		X		Ausencia de CSV: muerte Ausencia de CSV y/o trazado BS/In el 3 ^{er} día: retraso motor Score Burdjalov: no predictivo
El Ters 2018 (255)	60 < 30	37-41s		2-3a		X		Ausencia de CSV a la edad del término se asocia a retraso cognitivo y motor
Middle 2018 (272)	41 26-32 Sin HIV ≥ 2	< 48h: 4h		6-8a		X		Presencia de CSV se asocia a mayor cociente intelectual y mejor percepción visual Trazado BS: no se asocia al desenlace
Huning 2018 (273)	38 < 32	< 72h Cont		2a		X		Un sistema combinado de Burdjalov el 1 ^{er} día y RM a la edad término se correlaciona con la puntuación psicomotora
Feldman 2019 (274)	118 < 32	< 24h a día 4 Cont		5a		X		Puntuación de Burdjalov, amplitud mínima y máxima y el trazado de fondo: no predictivos de cociente intelectual
Burger 2020 (254)	306 < 32	< 72h 7-14d 14-21d 21-28d		2a		X		Puntuación de Burdjalov en <72h y en aEEG seriados se asocia a peor neurodesarrollo pero tiene pobre capacidad predictiva.

La edad a la que se realizaron los registros EEG difiere de unos estudios a otros: monitorizaciones continuas los primeros días de vida o en determinadas franjas horarias los primeros días de vida o días de vida o semanas de EPM.

EG: Edad gestacional; PC: parálisis cerebral; Ep: epilepsia; s: semanas; d: días; h: horas; a: años; m: meses; Cont: continuo; CSV: ciclos sueño-vigilia; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; BS: brote supresión; BV: bajo voltaje; In: inactivo; RM: resonancia magnética.

1.3.5. Espectroscopia cercana al infrarrojo

El oxígeno es el sustrato del que depende el metabolismo aeróbico y la integridad celular. Dado que los tejidos no disponen de un sistema para almacenar oxígeno, necesitan el aporte mantenido del mismo. La prevención, detección precoz y reparación de la hipoxia tisular son esenciales para evitar la disfunción progresiva de órganos y sistemas. La oximetría cerebral mediante espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS: near infrared spectroscopy) es una tecnología que permite monitorizar de modo no invasivo el estado de oxigenación tisular, es decir, el grado de saturación de la hemoglobina que refleja el balance entre el aporte y la demanda de oxígeno a los tejidos (275).

El descubrimiento de la energía del infrarrojo cercano se atribuye a William Herschel en el siglo XIX y su utilidad en humanos fue descrita por primera vez por Frans Jöbsis en 1977. Describió que los tejidos biológicos son relativamente transparentes a la luz cercana al espectro infrarrojo, la cual puede penetrar en los tejidos hasta una profundidad de 8-10 cm. Así, el cerebro neonatal es un órgano diana ideal para su uso ya que se localiza a una profundidad de unos 5mm bajo la piel. La monitorización continua con NIRS proporciona información sobre cambios cuantitativos en la concentración tisular de cromóforos (compuestos pigmentados que absorben la luz en su paso a través de los tejidos). El agua, los lípidos, la melanina y la mioglobina son cromóforos que absorben la luz a su paso por los tejidos con un espectro de absorción constante y diferente de unos a otros. El espectro de absorción de la hemoglobina depende de si se encuentra en forma de deoxihemoglobina (HHb) u oxihemoglobina (O₂Hb). Al tener cada cromoforo un espectro de absorción diferente, la espectroscopia puede separarlos utilizando diferentes longitudes de onda para calcular la concentración de cada uno de ellos en el tejido (276).

A día de hoy es una herramienta cuya utilidad se está todavía testando en el niño prematuro. Su aplicación en la práctica clínica podría aportar datos con valor pronóstico, mejorar el manejo integral del niño prematuro extremo para disminuir el tiempo de hipoxia tisular cerebral y consecuentemente mejorar el pronóstico a largo plazo de esta población. Estudios recientes en niños extremadamente prematuros y

muy prematuros muestran de momento resultados contradictorios sobre la posible asociación entre tiempo de hipoxia tisular cerebral durante las primeras 72 horas de vida y alteraciones en el neurodesarrollo ulterior (277,278).

1.4. Crisis en el recién nacido prematuro

La causa más frecuente de crisis en los niños < de 32 semanas de gestación es la hemorragia intraventricular y el infarto hemorrágico periventricular y en los niños prematuros moderados y tardíos la encefalopatía hipóxico-isquémica. (279,280).

El reconocimiento de las crisis clínicas en los niños más inmaduros es difícil debido a que en muchas ocasiones son sutiles y de difícil apreciación. La incidencia de crisis reportadas en la literatura es muy variable y oscila en la población de niños muy prematuros y prematuros extremos desde un 2-6% en estudios poblacionales hasta un 3-50% en estudios de centros únicos (166,191,249,250,263,269,279,281–286). Estudios que han utilizado el cEEG como herramienta diagnóstica han reportado una incidencia de crisis en esta población de niños más inmaduros del 3-12% (166,279,281,283) mientras que estudios que han utilizado el aEEG como herramienta diagnóstica han reportado incidencias de hasta el 20-50% (191,249,250,263,269,282). Al igual que en el neonato a término, se ha demostrado que las crisis eléctricas sin correlato clínico son muy frecuentes, incluso más frecuentes que las crisis electroclínicas (191,280,281). Recientemente se ha publicado una prevalencia de crisis del 5% en los primeros 3 días de vida en niños < 32 semanas de gestación en un estudio prospectivo de monitorización continua mediante vídeo-EEG multicanal (283). Este estudio reporta crisis en el 28% de los niños con HMG-HIV grado 3 y/o IHPV en comparación con el 60-80% reportado previamente en estudios realizados con aEEG (191).

El diagnóstico de crisis eléctricas en el niño muy prematuro y prematuro extremo puede resultar difícil ya que presentan muchos patrones de actividad rítmica no ictal y la mayoría de las crisis son cortas

y de bajo voltaje (283,287,288). Al igual que en el niño a término, la mayoría de sus crisis son de origen focal, pero se propagan menos y se originan más frecuentemente en las regiones occipitales (40%) que en las centrales (289).

1.5. Marco de la tesis

El neonato prematuro es un paciente con riesgo elevado de presentar alteraciones en el neurodesarrollo tanto en el área motora como neurocognitiva. Este riesgo viene determinado por la inmadurez de su sistema nervioso central, la mayor vulnerabilidad para presentar lesiones cerebrales hipóxico-isquémicas y hemorrágicas, y la lesión de la sustancia blanca en desarrollo, condiciones que ocasionan una interrupción del normal desarrollo cerebral. Se han utilizado diferentes técnicas de estudio en la evaluación del daño cerebral del paciente prematuro y su capacidad de predicción del pronóstico neurológico a corto y medio plazo. Entre ellas, la monitorización de la función cerebral, que ha mostrado una gran capacidad para identificar alteraciones en la función cerebral, determinar la gravedad del insulto hipóxico-isquémico y el pronóstico neurológico en el recién nacido a término tras asfixia perinatal.

En el recién nacido prematuro, aunque se está utilizando cada vez con mayor frecuencia, su uso no se ha generalizado aún en las unidades de neonatología. Se han publicado en la literatura diferentes sistemas de lectura y clasificación de los trazados aEEG en el niño prematuro, pero aún no hay consenso sobre la mejor forma de evaluar e interpretar los trazados aEEG en esta población. El reconocimiento visual de patrones puede ser subjetivo, y en el neonato prematuro, este reconocimiento visual de patrones es aún más difícil debido al predominio de la discontinuidad y la ausencia de los ciclos sueño vigilia maduros. Aunque se han descrito parámetros aEEG de normalidad y patológicos y su correlación con un pronóstico adverso, todavía no hay acuerdo sobre la terminología (y/o definiciones) de la continuidad y la ciclicidad en los trazados aEEG más inmaduros. Se hace necesario por tanto encontrar patrones aEEG específicos y característicos de cada franja de edad gestacional, y definir mejor los patrones alterados que se

correlacionan con daño establecido por neuroimagen y con el pronóstico neurológico. Es nuestro objetivo también, para facilitar su uso en la práctica clínica, encontrar esquemas que faciliten la lectura e interpretación de los trazados aEEG en esta población. Evaluamos la función cerebral mediante aEEG/cEEG en una población de prematuros ≤ 28 semanas durante un periodo crítico (las primeras 72 horas de vida) y en la etapa postnatal hasta la edad cercana al término, con el objeto de analizar las características de los trazados aEEG inmaduros, definir los parámetros aEEG de normalidad y patológicos y correlacionar los mismos con el pronóstico de neurodesarrollo a la edad de 2-3 años. En nuestro estudio utilizamos para el análisis del trazado aEEG los 3 sistemas de clasificación publicados en la literatura (Heltröm, Burdjavlov y Olishar), y analizamos la utilidad de cada una de ellos, qué parámetros son más característicos para cada edad gestacional, así como los parámetros aEEG que son mejores predictores del pronóstico neurológico.

2. Hipótesis y Objetivos

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

- La monitorización de la función cerebral mediante aEEG/cEEG *precoz* (durante los primeros días de vida) y de forma *secuencial* durante la etapa postnatal (hasta las 36 semanas de edad postmenstrual), en el niño prematuro \leq de 28 semanas de edad gestacional, proporciona biomarcadores precoces de función y lesión cerebral.

- La pérdida de la variabilidad del ancho de banda y del margen inferior, así como la ausencia de ciclicidad del trazado, son biomarcadores de pérdida de la integridad de la función cerebral, y se correlacionan con la severidad del daño cerebral diagnosticado por neuroimagen y el neurodesarrollo a los 2-3 años.

2.2. Objetivos

1. Investigar la naturaleza de las anomalías electroencefalográficas presentes en esta población de estudio: trazados de base patológicos y presencia de crisis.
2. Analizar las características del aEEG/cEEG en las primeras 72 horas de vida, por grupos de edad gestacional, en la población de niños prematuros \leq 28 semanas.
3. Analizar las características madurativas del aEEG/cEEG en función de la edad postmenstrual hasta la edad cercana al término.
4. Identificar parámetros aEEG de normalidad y patológicos: identificar biomarcadores aEEG de severidad de la lesión cerebral y de pronóstico de neurodesarrollo.
5. Establecer un sistema de clasificación de los trazados aEEG basado en el análisis visual en la población de recién nacidos prematuros.

3. Métodos

3. MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

Para contestar a los objetivos planteados se eligió un modelo de cohortes prospectivo.

3.2. Periodo de estudio y ámbito

El periodo de estudio se extiende desde febrero de 2017 a diciembre de 2019 en el Hospital Universitario La Paz de Madrid. Este hospital cuenta con una Unidad de Neonatología de nivel IIIC que atiende a una media anual de 140 niños con una edad gestacional inferior a 32 semanas, siendo extremadamente prematuros una media de 60 niños al año.

3.3. Población de estudio

Este estudio está anidado dentro de un proyecto de investigación (NEUROPREM) que tiene como objetivo evaluar biomarcadores precoces diagnósticos y pronósticos de lesión cerebral y neurodesarrollo adverso en una población de niños prematuros con edad gestacional menor o igual a 28 semanas, siendo la variable principal del estudio los hallazgos de neuroimagen a la edad equivalente a término.

3.3.1. Criterios de inclusión

- Neonatos con una edad gestacional menor o igual a 28 semanas nacidos en nuestro centro o trasladados desde otro hospital en las primeras 24 horas de vida.

3.3.2. Criterios de exclusión

- Malformaciones congénitas mayores
- Denegación de consentimiento informado
- Gestación múltiple (en estudio realizado en las primeras 72 horas de vida)

3.4. Datos del estudio

3.4.1. Características clínicas de la población de estudio

Se recogieron variables generales, perinatales, de morbilidad precoz en las primeras 72 horas de vida y de morbilidad tardía durante el ingreso.

- *Variables generales:* sexo, gestación múltiple, crecimiento intrauterino retardado (CIR), edad gestacional, peso y perímetro cefálico (PC) al nacimiento.
- *Variables perinatales:* corioamnionitis, pauta completa de corticoides antenatales, neuroprotección con sulfato de magnesio prenatal, tipo de parto, test de Apgar, pH cordón, reanimación neonatal avanzada, score CRIB II (Clinical Risk Index for Babies).
- *Variables de morbilidad precoz en las primeras 72 horas de vida:* necesidad de ventilación mecánica y/o drogas inotrópicas, sepsis precoz, tratamiento precoz del ductus arterioso persistente (DAP) con ibuprofeno, uso de opiáceos.
- *Variables de morbilidad neonatal tardía:* sepsis neonatal tardía, enterocolitis necrosante, displasia broncopulmonar (DBP), DAP tratado médica o quirúrgicamente, perímetro cefálico a las 40 semanas de EPM o al alta.

En la *tabla 8* se recogen las definiciones de algunas de las variables recogidas.

Tabla 8. Definiciones de variables generales, perinatales y de morbilidad.

Variable	Definición
Z score de peso y PC	Z score para la edad gestacional y sexo (290)
Crecimiento intrauterino retardado	percentil de peso al nacimiento ≤ 3 con o sin alteración del flujo Doppler fetal o percentil de peso al nacimiento ≤ 10 con alteración del flujo Doppler fetal
Corioamnionitis	diagnóstico anatomopatológico en placenta
Corticoides prenatales	administración de pauta completa (dos dosis)
CRIB II	puntuación basada en: 1) género, edad gestacional y peso al nacer (máximo 15 puntos); 2) temperatura corporal al ingresar en la UCIN (máximo 5 puntos); 3) exceso de bases en las primeras 12 h de vida (máximo 7 puntos). Mínima-máxima puntuación posible en ≤ 28 semanas de EG: 4-27 puntos (291).
Ventilación mecánica	ventilación mecánica invasiva (convencional y/o ventilación de alta frecuencia)
Inotrópicos	necesidad de al menos una droga inotrópica
Displasia broncopulmonar moderada/grave	necesidad de $FiO_2 > 0.21$ a las 36 semanas de EPM
Enterocolitis necrosante	estadios de Bell II-III (292)

3.4.2. Electroencefalografía integrada por amplitud

3.4.2.1 Aspectos técnicos y fases del estudio

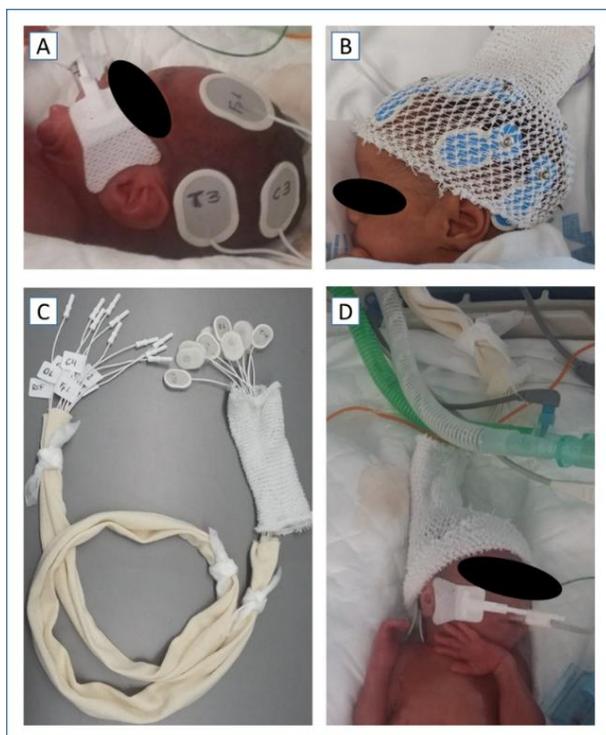
Para el estudio de neuromonitorización mediante aEEG/cEEG se definieron **dos fases**: una *fase precoz*, iniciada en las primeras 24 horas de vida y continuada hasta las 72 horas de vida (se clasificaron los pacientes por grupos de EG); y una *fase madurativa* que comprendía los estudios realizados de forma

secuencial con una frecuencia de cada 2 semanas, desde la semana 30 hasta la semana 36 de EPM o el alta hospitalaria, con una duración media de los registros de 4-6 horas (se clasificaron los pacientes por grupos de EPM).

Para los registros se utilizó el monitor NicoletOne™ EEG System, Natus Medical Inc., USA. En la fase precoz se emplearon electrodos autoadhesivos de gel líquido conductor con cable integrado (Ambu® Neuroline 720). Para los estudios seriados posteriores se emplearon electrodos autoadhesivos de gel líquido conductor pero sin cable integrado (Ambu® BlueSensor N con el cable de presión Reusable Snap Leads, Natus® Neurology) (134), *figura 22*.

Los registros se realizaron con un montaje neonatal simplificado derivado del sistema internacional 10-20 (10 electrodos/paciente: Fp1, Fp2, C3, C4, T3, T4, O1, O2, un electrodo de tierra y un electrodo de referencia) (122).

Figura 22. Preparación y colocación de los electrodos

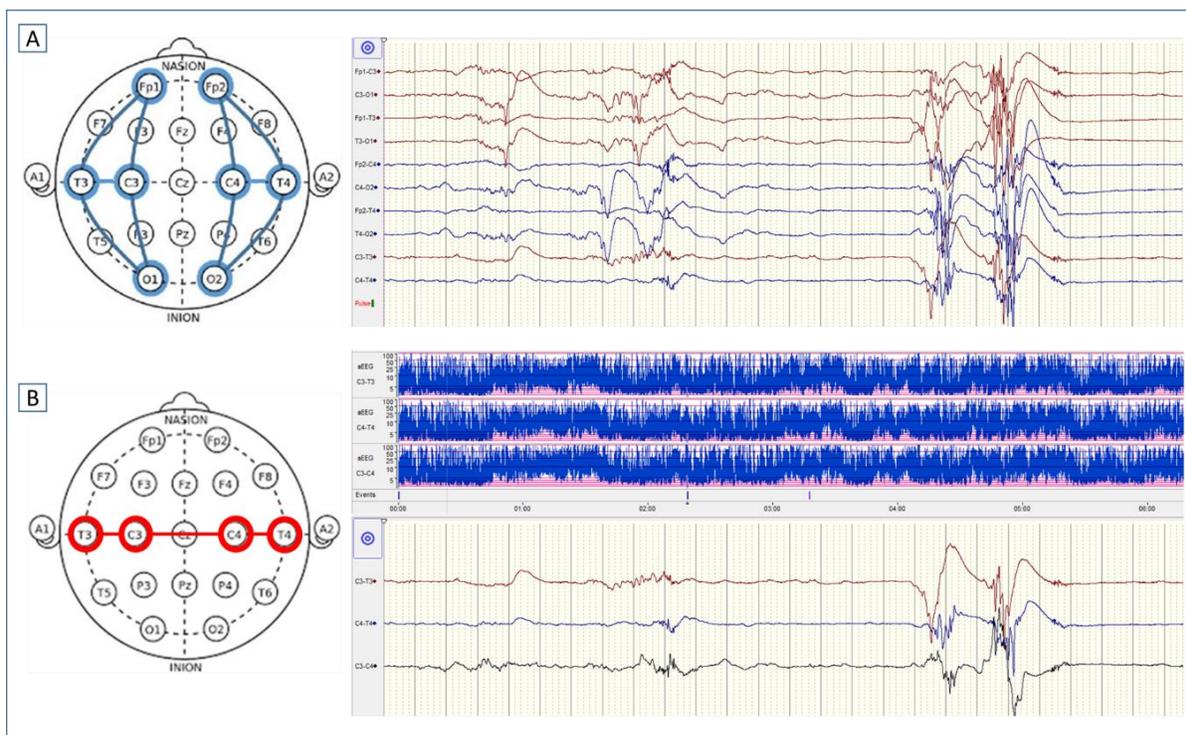


A: Colocación de electrodos autoadhesivos de gel líquido conductor con cable integrado. **B:** Colocación de electrodos autoadhesivos de gel líquido conductor sin cable integrado y uso de malla tubular para su sujeción. Los cables se conectan a los electrodos por fuera de la malla. **C y D:** Preparación de los electrodos con cable integrado: se etiquetó ambos extremos de cada electrodo con una localización, y se agruparon los cables utilizando una venda tubular. Los electrodos son introducidos en una malla tubular que a su vez sirve de gorro de sujeción.

Para la monitorización de la tendencia (-aEEG) se utilizó la señal eléctrica cerebral derivada de 3 canales (T3-C3, C4-T4 y C3-C4) con una velocidad de compresión de 6 cm/hora, *figura 23*.

Durante el registro se realizaron pruebas periódicas de la impedancia con el objetivo de mantenerla por debajo de 5-10KOhms (122).

Figura 23. Montaje EEG neonatal simplificado y aEEG.



A: Montaje neonatal simplificado de 10 canales (Fp1-C3, C3-O1, Fp1-T3, T3-O1, Fp2-C4, C4- O2, Fp2-T4, T4-O2, T3-C3, C4-T4) derivado de 8 electrodos colocados según el sistema internacional 10-20. **B:** Registro de aEEG obtenido de los canales T3-C3, C4-T4 y un canal añadido cruzado C3-C4.

3.4.2.2. Análisis visual de los registros aEEG/cEEG

Cada registro fue analizado independientemente por dos neonatólogos expertos en aEEG/cEEG, y ciegos a la identidad y datos clínicos del paciente. En caso de discrepancia se reevaluaron conjuntamente y se alcanzó un consenso. Basado en la duración del efecto de los opiáceos sobre la función cerebral del

neonato reportada en la literatura se consideraron también bajo el efecto de sedación las 12 horas siguientes a la administración de bolos o la interrupción de perfusiones continuas de opiáceos (256).

➤ aEEG/cEEG realizados en la fase precoz:

Análisis y clasificación del trazado de fondo

Para la lectura y clasificación del trazado de fondo dominante los registros de aEEG se dividieron en **epochs de 6 horas** (0-6 horas de vida, 6-12 horas de vida, 12-18 horas de vida, etc.).

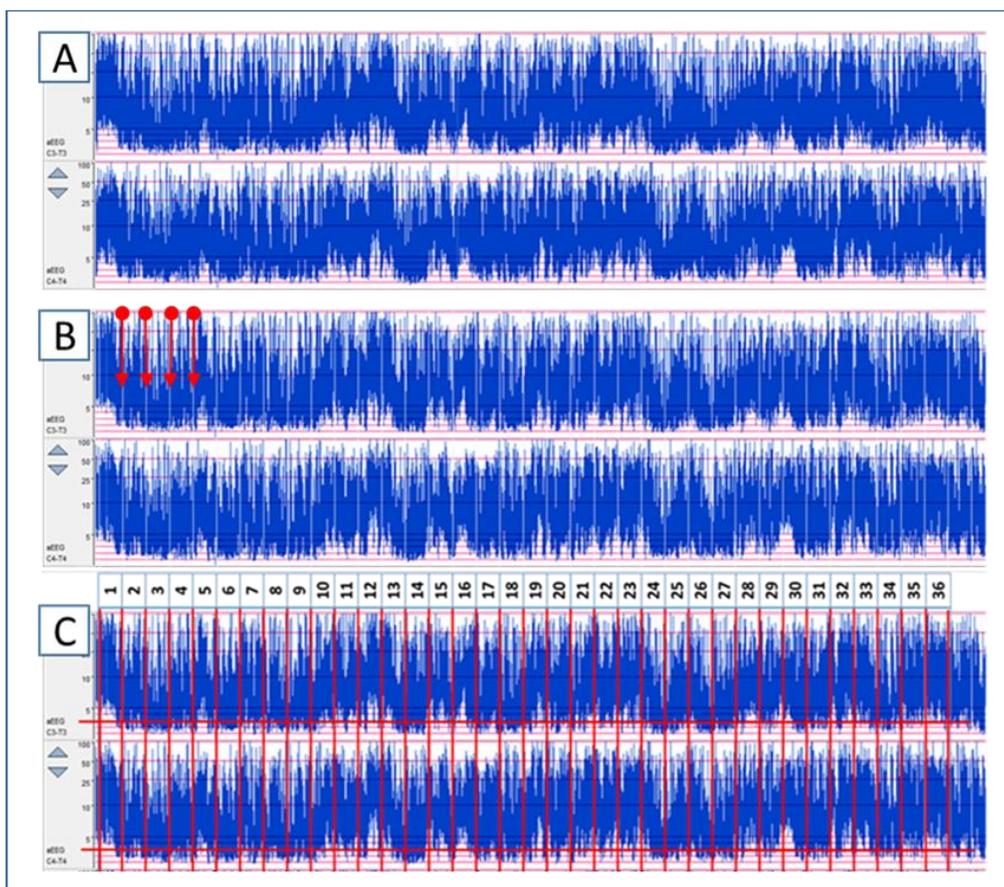
Para la identificación y posterior clasificación de los trazados anómalos (brote supresión, bajo voltaje e inactivo) se siguió la clasificación de análisis visual de patrones de *Hellström-Westas et al.* modificada (205). En caso de presentar dos patrones diferentes en un mismo epoch, se clasificó acorde al patrón que tuviese mayor duración (> 50% del epoch). El patrón dominante se definió como aquel que tuviese una duración de más del 50% del tiempo de registro total.

Para el análisis de las características madurativas de los trazados se utilizó el sistema de puntuación de *Burdjalov et al.* (202). El sistema de puntuación de *Burdjalov et al.* puntúa cada una de las variables: continuidad (0-2), ciclicidad (0-5), amplitud del margen inferior (0-2), y ancho de banda (0-4), y con la suma de cada una de las variables se determina una puntuación total. Se excluyeron de este análisis los trazados que se encontraban bajo efecto de sedación y se analizaron por días de vida (< 24 horas, 24-48 horas, 48-72 horas).

El análisis descriptivo de los trazados aEEG se realizó siguiendo el sistema de clasificación de patrones de niños prematuros descrito por *Olischar et al.* (210). Para ello se dividió el registro en epochs de 10 min. Estos epochs de 10 minutos fueron clasificados en 3 categorías de patrones: discontinuo de bajo voltaje (DBV), discontinuo de alto voltaje (DAV) y continuo. Igualmente se excluyeron de este análisis los trazados que se encontraban bajo efecto de sedación.

En la *figura 24* se muestra la preparación que se hizo de los registros para su análisis visual en epochs de 6 horas y 10 minutos.

Figura 24. Preparación de los registros EEG para el análisis visual.

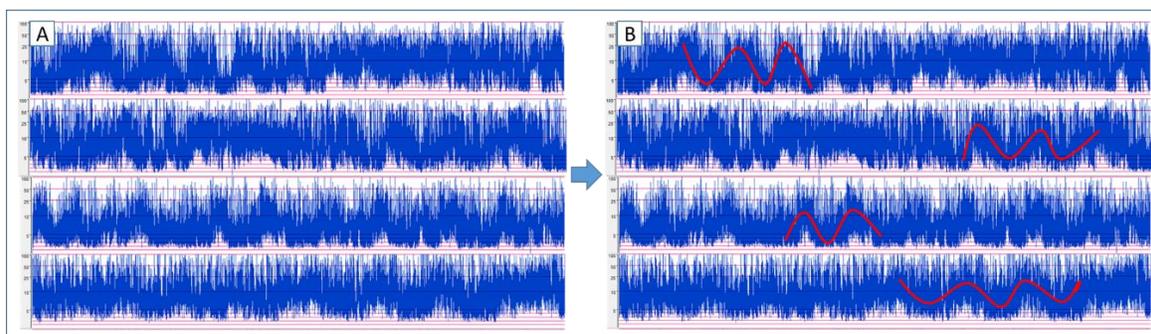


A: Intervalos de registros de aEEG de 6 horas a 6cm/h. **B:** el mismo intervalo dividido a su vez por el lector de aEEG en epochs de 10 minutos mediante barras finas blancas (flechas). **C:** el mismo intervalo tras colocar, coincidiendo con las divisiones hechas por el lector, una tabla para enumerar cada epoch de 10 minutos, y líneas horizontales rojas para resaltar el límite de $3\mu\text{V}$.

Análisis de la ciclicidad

Se utilizó como definición de ciclicidad la descrita por *Kuhle et al.* (217). Como se muestra en la *figura 19* definen la ciclicidad como variaciones sinusoidales cíclicas de la amplitud y la continuidad con una duración mínima de 20 minutos. Se definió la presencia de ciclicidad si había al menos dos oscilaciones o variaciones sinusoidales en un epoch de 6 horas. En la *figura 25* se muestran unos trazados con ciclicidad. Los fragmentos de registros bajo efecto de tratamiento con opiáceos se excluyeron de este análisis.

Figura 25. Trazados aEEG de niños prematuros con presencia de ciclicidad



A: Trazado aEEG de 6 horas de duración correspondiente a un niño prematuro de 24 (trazados superiores) y 25 semanas (trazados inferiores). **B:** En el mismo trazado se resaltan las variaciones sinusoidales del ancho de banda y margen inferior (ciclicidad).

Análisis de la variabilidad del margen inferior y ancho de banda del trazado de fondo

Para cuantificar la variabilidad del margen inferior y ancho de banda del trazado de fondo se calculó el número de veces que se producía un cambio de patrón por cada epoch de 6 horas. Se excluyeron también de este análisis los fragmentos de registros bajo efecto de tratamiento con opiáceos. Se consideraron los 3 patrones de normalidad descritos por *Olischar et al.* (210). Para los 3 patrones patológicos descritos por *Hellström-Westas et al.* (205) (brote supresión, bajo voltaje e inactivo) se consideró una variabilidad de 0.

Identificación de parámetros aEEG de normalidad

Para la identificación de parámetros aEEG de normalidad específicos para cada edad gestacional, se excluyeron los epochs con patrón anómalo según la clasificación de *Hellström-Westas et al.* modificada (205), los epochs de trazados bajo efecto de tratamiento con opiáceos, los registros de pacientes fallecidos y/o con lesión cerebral moderada/grave diagnosticada por USC y los registros de los pacientes con alteraciones graves en alguna de las áreas del neurodesarrollo a los 2-3 años de edad.

En la *figura 26* se muestran los diferentes sistemas de clasificación utilizados para el análisis de los trazados aEEG.

Análisis de la actividad crítica epiléptica

Para el reconocimiento de la actividad crítica epiléptica, los registros de cEEG se visualizaron íntegramente para determinar la presencia o no de crisis eléctricas, definidas como la aparición de un patrón repetitivo de al menos 10 segundos de duración que evoluciona en el tiempo con cambios de frecuencia, voltaje, morfología, y/o localización (154).

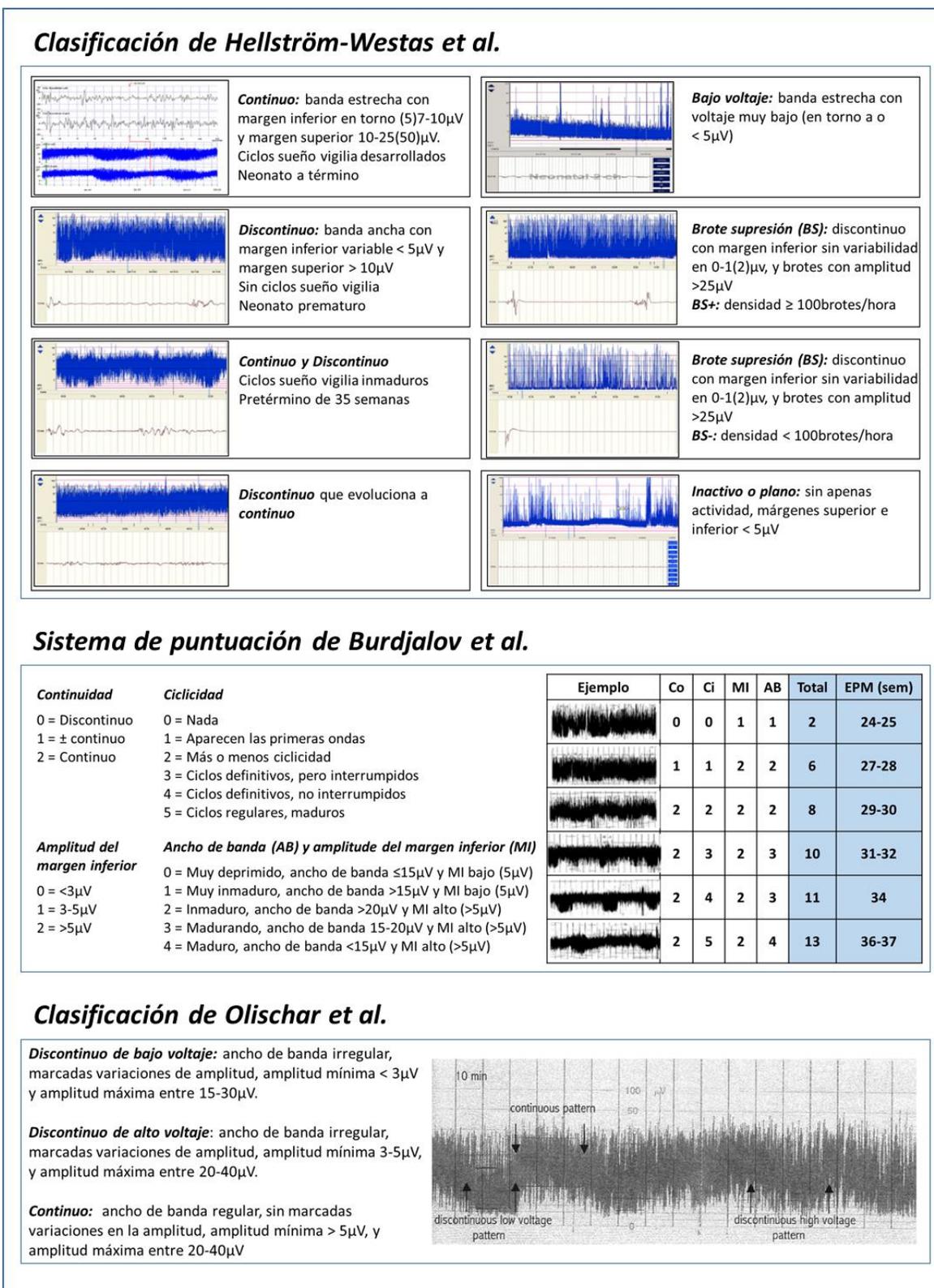
La lectura de los registros de cEEG se hizo bajo los siguientes parámetros: sensibilidad $7\mu\text{V}/\text{mm}$, velocidad $15\text{mm}/\text{s}$ y filtro de baja frecuencia 0.5Hz . Los registros con presencia de patrones repetitivos fueron también revisados por un neurofisiólogo experto en EEG neonatal.

La presencia de crisis en el trazado de aEEG se identificó y clasificó siguiendo la clasificación de *Hellström-Westas et al.* que se muestra en la *figura 21* del *apartado 1.3.4.3* (205). Las crisis se definieron como elevaciones bruscas del margen inferior de la banda del aEEG que mostrasen simultáneamente actividad crítica en el cEEG.

➤ aEEG/cEEG seriados realizados en la fase madurativa:

Se analizaron siguiendo el *sistema de puntuación de Burdjalov et al.* (202) y el análisis visual de patrones de *Hellström-Westas et al.* modificado (205).

Figura 26. Sistemas de clasificación de trazados aEEG utilizados en el estudio.



3.4.3. Diagnóstico por imagen de la lesión cerebral. Ultrasonografía cerebral.

Los estudios de ultrasonografía cerebral (USC) se realizaron siguiendo el protocolo establecido en la Unidad para los recién nacidos prematuros nacidos con menos de 28 semanas de EG: al menos dos ecografías realizadas en los primeros 7 días de vida, y posteriormente de forma seriada cada 1 o 2 semanas en función de los hallazgos, y a la edad equivalente a término (38-42 semanas EPM).

Las ecografías fueron realizadas por personal experto con un equipo Toshiba Aplio 500 (Toshiba Medical Systems Corp., Japan). Las imágenes se almacenaron digitalmente (en formato DICOM) y fueron evaluadas por neonatólogos expertos ciegos a los datos clínicos del paciente.

El diagnóstico de lesión cerebral se estableció en base al mayor grado de lesión observado en las ecografías seriadas realizadas, y en los hallazgos encontrados en la USC realizada a la edad equivalente a término.

3.4.3.1. Definiciones y clasificación de la lesión cerebral

- Hemorragia de matriz germinal- intraventricular (HMG-HIV): Se estableció el grado de hemorragia de acuerdo a la clasificación de Volpe (293):
 - *Grado 1*: HMG sin o mínimo contenido de sangre intraventricular.
 - *Grado 2*: Contenido de sangre intraventricular que ocupa menos del 50% del área ventricular.
 - *Grado 3*: Contenido de sangre intraventricular que ocupa más del 50% del área ventricular y que produce distensión de los ventrículos.
- Infarto hemorrágico periventricular (IHPV): Infarto venoso localizado en sustancia blanca periventricular adyacente al ángulo externo de los ventrículos laterales, asociado a la presencia de una HMG-HIV.
- Dilatación ventricular posthemorrágica: El tamaño ventricular se determinó de acuerdo a dos parámetros, el índice ventricular de Levene (IVL) y el ancho de asta frontal (AAF). Se consideró

la presencia de dilatación ventricular significativa cuando el IVL era $> p97$ (gráfica de Levene (294)) y el ancho de AAF > 6 mm para la edad postmenstrual (gráfica de Davies (295)).

- Lesión de sustancia blanca (LSB): Para la clasificación de la lesión de sustancia blanca se utilizó la clasificación de *Leijer et al.* (296).

Clasificación de LSB en las ecografías seriadas:

- *Normal/anomalías leves:* No hiperecogenicidad periventricular o hiperecogenicidad periventricular leve homogénea.
- *Anomalías moderadas:* Hiperecogenicidad periventricular leve inhomogénea (independientemente de la duración), hiperecogenicidad periventricular moderada (independientemente de la apariencia y duración), y/o lesiones quísticas focales.
- *Anomalías graves:* presencia de lesiones multiquísticas, IHPV, y/o cavidad porencefálica.

Clasificación de la LSB en la ecografía realizada a la edad equivalente a término:

- *Normal/anomalías leves:* hiperecogenicidad de sustancia blanca leve y homogénea; ventrículos laterales normales o ensanchamiento leve.
 - *Anomalías moderadas:* hiperecogenicidad de sustancia blanca inhomogénea y/o áreas focales de lesiones quísticas y/o ventriculomegalia ex vacuo moderada (IVL > 13 mm; AAF > 6 mm)
 - *Anomalías graves:* lesiones multiquísticas y/o cavidad porencefálica y/o ventriculomegalia ex vacuo grave (IVL > 15 mm; AAF > 10 mm).
- Ventriculomegalia ex vacuo: Indicadores ecográficos de pérdida de volumen de sustancia blanca a la edad equivalente al término: IVL > 13 mm y/o AAF > 3 mm, distancia tálamo occipital > 24 mm.

3.4.3.2. Definiciones y clasificación de los hallazgos finales de USC

- **Normal:** No hemorragia ni alteraciones en la ecogenicidad del parénquima cerebral. Tamaño ventricular normal.
- **Anomalías leves:** Hallazgos por USC menores (hemorragia matriz germinal, germinolisis, hemorragia intraventricular grado 2 sin dilatación del sistema ventricular, vasculopatía arterias estriadas, ecogenicidad periventricular leve-moderada que no evoluciona a ensanchamiento ventricular).
- **Anomalías moderadas-graves:** Lesión de SB, hemorragia intraventricular grado 3, IHPV, cavidad porencefálica, hidrocefalia posthemorrágica, lesiones isquémico-hemorrágicas en cerebelo y región gangliotalámica; ventriculomegalia moderada-grave.

3.4.4. Definición de desenlace adverso

El desenlace adverso se definió en dos momentos: precoz y tardío.

Se estableció como variable principal de desenlace adverso o mal pronóstico precoz el fallecimiento en el periodo neonatal y/o la presencia de lesiones moderadas/graves en la USC en base al mayor grado de lesión observado en las ecografías seriadas y en la realizada a la edad equivalente al término.

El desenlace tardío entre los supervivientes se evaluó a los 2-3 años de edad cronológica. La evaluación consistió en una exploración neurológica, entrevista para recogida de antecedentes (epilepsia y alteraciones neurosensoriales) y una evaluación del neurodesarrollo. Como herramienta de evaluación del neurodesarrollo se utilizó la escala Bayley III del desarrollo infantil (16) y, en su defecto, el test de cribado Developmental Profile 3 (21) basado en el testimonio de los padres. La variable de desenlace adverso a los 2-3 años se definió como la presencia de las siguientes alteraciones en algún área del neurodesarrollo: parálisis cerebral con capacidad funcional 3-5 según la GMFCS y/o puntuación < 70 en cualquiera de las

escalas cognitiva y/o del lenguaje y/o motriz de la escala métrica de neurodesarrollo aplicada y/o ceguera bilateral y/o sordera bilateral y/o trastornos del espectro autista y/o epilepsia y/o fallecimiento fuera del periodo neonatal.

3.5. Consentimiento y Confidencialidad.

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica (Anexo 1). Los pacientes fueron incluidos en el estudio previo consentimiento informado de sus padres.

Todos los datos personales recogidos se han tratado según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD).

3.6. Financiación

Este proyecto no ha recibido ningún tipo de financiación.

3.7. Análisis estadístico

Los datos se procesaron informáticamente mediante una base de datos en formato Microsoft Excel, que más tarde fue importada para su tratamiento estadístico en el programa SAS versión 9.4 (SAS Institute Inc. 2013. Base SAS® 9.4 SAS/STAT – Statistical analysis. Cary, NC).

Se consideraron diferencias estadísticamente significativas aquellas que presentaron una probabilidad de error menor del 5% ($p < 0.05$).

3.7.1. Estudio descriptivo

Para la descripción de variables cuantitativas continuas se utilizó la media junto con la desviación estándar. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas expresadas en porcentaje. Cuando se consideró conveniente, el análisis descriptivo de las variables se representó de forma gráfica mediante gráficos BoxPlot.

3.7.2. Estudio analítico

Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas ente grupos independientes se valoraron principalmente mediante pruebas paramétricas, utilizando la t de Student, cuando se compararon dos grupos, o el ANOVA cuando el análisis implicó tres o más grupos. Cuando no se verificó distribución normal, se utilizaron variables cuantitativas discontinuas, o cuando por estratificación o selección de submuestras se trabajó con tamaños muestrales menores de 30 individuos, la significación estadística se obtuvo mediante pruebas no paramétricas, Kruskal-Wallis o U de Mann-Whitney.

El análisis de frecuencias entre variables cualitativas, se realizó mediante la prueba de la chi-cuadrado o el test exacto de Fisher cuando fue necesario (si $N < 20$, o si algún valor en la tabla de valores esperados era menor de 5). Cuando se utilizó la chi-cuadrado se aplicó en todos los casos la corrección de Yates. Para estimar la fuerza de asociación entre factores de riesgo y nuestra variable dependiente se calcularon OR (Odds Ratio) y su intervalo de confianza al 95%. Posteriormente se realizaron análisis multivariantes mediante regresión logística, con el fin de determinar los factores de riesgo con efecto independiente. El modelo logístico permitió controlar posibles factores de confusión, así como establecer la magnitud de su efecto ajustado.

Las variables recogidas de forma longitudinal se analizaron mediante el ANOVA de medidas repetidas junto con el test de Greenhouse-Geisser. Cuando el resultado fue significativo, se empleó el test

a posteriori de Bonferroni (Bonferroni Post Hoc Test) para explorar todas las posibles diferencias entre momentos dos a dos.

Para estimar la correlación entre variables cuantitativas discretas se empleó el coeficiente de correlación de Spearman.

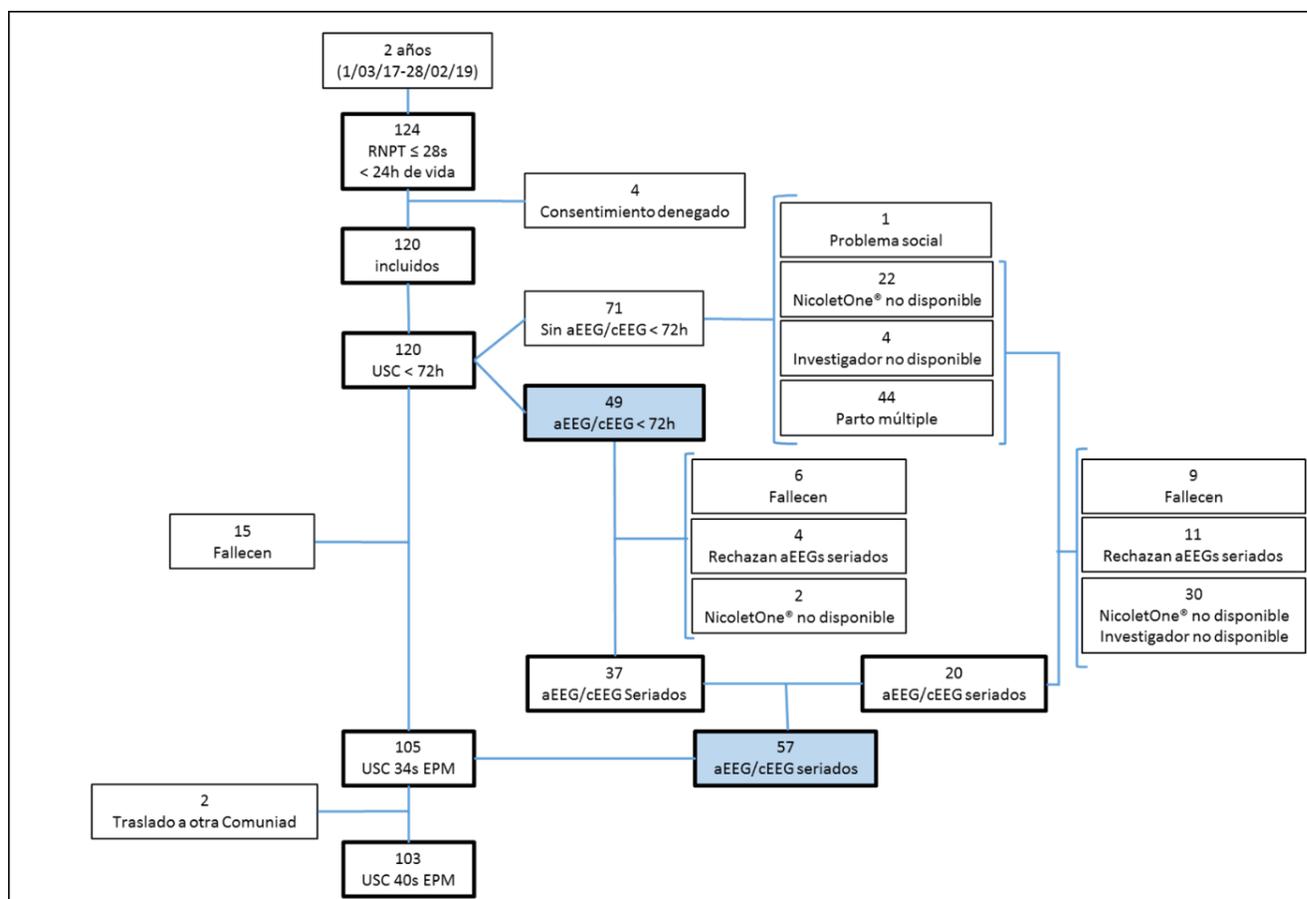
4. Resultados

4. RESULTADOS

4.1. Población y grupos de estudio

Durante el periodo de 2 años de estudio, 124 niños prematuros con edad gestacional \leq a 28 semanas nacieron en nuestro centro o fueron trasladados desde otro hospital en las primeras 24 horas de vida. En 4 pacientes el consentimiento informado para participar en el estudio fue denegado. Del total de 120 recién nacidos incluidos en el estudio Neuroprem, 69 fueron reclutados para neuromonitorización con aEEG/cEEG (49 fueron monitorizados en la fase precoz y 57 en la fase madurativa). En la *figura 27* se muestra el diagrama de flujo de la población y grupos de estudio.

Figura 27. Diagrama de flujo de la población de estudio y grupos de estudio.



USC: ultrasonografía cerebral; EPM: edad postmenstrual; h: horas; s: semanas.

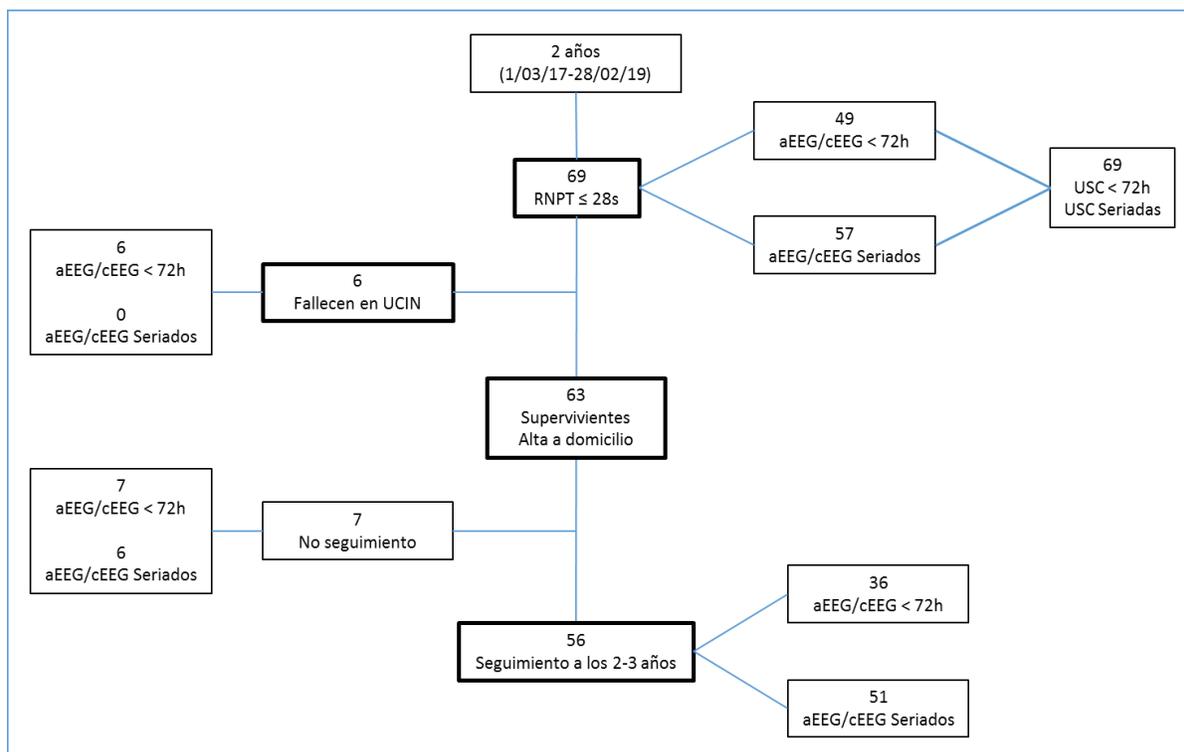
El número total de registros aEEG/cEEGs realizados en la fase precoz para los diferentes grupos de EG y en la fase madurativa para los diferentes grupos de EPM se muestran en la *tabla 9*. De los 57 pacientes incluidos en la fase madurativa, no se pudo hacer el registro aEEG/cEEG a las 32 semanas de EPM a 3 (1 por estar con perfusión de opiáceos a dosis alta, 2 por no disponibilidad de MFC), a las 34 semanas de EPM a 1 (por no disponibilidad de investigador) y a las 36 semanas de EPM a 7 (3 por haber sido dados ya de alta y 4 por no disponibilidad de MFC).

Tabla 9. Número de pacientes con registros aEEG/cEEG en la fase precoz y en la fase madurativa por grupo de edad gestacional y grupo de edad postmenstrual.

		Edad gestacional (semanas)					Total (N)
		24	25	26	27	28	
Fase precoz		7	12	12	10	8	49
Fase madurativa (Edad postmenstrual, semanas)	30	9	14	14	9	8	54
	32	11	14	14	9	9	57
	34	11	14	13	9	9	56
	36	10	13	11	8	8	50

De los 69 pacientes reclutados, 6 fallecieron en el periodo neonatal y 7 se perdieron en el seguimiento. En la *figura 28* se muestra el diagrama de flujo de los pacientes reclutados.

Figura 28. Diagrama de flujo de los pacientes reclutados en el estudio.



RNPT: recién nacido pretérmino; USC: ultrasonografía cerebral; h: horas; s: semanas; UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

4.2. Características de la población y grupos de estudio

4.2.1. Características generales, perinatales y de morbilidad

Los pacientes incluidos en el estudio de monitorización aEEG/cEEG no difirieron de los pacientes no incluidos en cuanto a las características generales, perinatales y de morbilidad precoz (*tabla 10*). Igualmente se compararon los pacientes incluidos y no incluidos en cada fase del estudio sin encontrarse diferencias significativas en los grupos de estudio.

En la *tabla 11* se muestra la morbilidad tardía entre los supervivientes. La prevalencia de displasia broncopulmonar moderada-grave y ductus arterioso que requirió tratamiento fue significativamente mayor en los pacientes incluidos en el estudio. Al comparar los pacientes incluidos y no incluidos en cada fase del

estudio se mantuvieron las diferencias en cuanto a la prevalencia de displasia broncopulmonar moderada-grave en ambos grupos, pero el ductus arterioso que requirió tratamiento fue sólo más prevalente entre los pacientes monitorizados en la fase madurativa.

Tabla 10. Comparación de las características generales, perinatales y de morbilidad precoz entre los pacientes incluidos y no incluidos en el estudio.

	Incluidos en estudio aEEG/cEEG		<i>P</i>
	Sí N=69	No N=51	
Varón, <i>n</i> (%)	32 (50.8)	33 (64.7)	0.06
EG, semanas, <i>media</i> ± <i>DE</i> (<i>mín</i> ; <i>máx</i>)	26.3 ± 1.4 (23.8;28.8)	26.8 ± 1.5 (24;28.8)	0.35
Peso, gramos, <i>media</i> ± <i>DE</i> (<i>mín</i> ; <i>máx</i>)	852 ± 218 (400;1330)	895 ± 247 (359;1400)	0.31
CIR, <i>n</i> (%)	9 (13)	5 (9.8)	0.77
Corticoides prenatales, <i>n</i> (%)	55 (79.7)	42 (82.3)	0.81
Sulfato de Magnesio, <i>n</i> (%)	51 (73.9)	35 (68.6)	0.54
Corioamnionitis, <i>n</i> (%)	43 (62.3)	34 (66.7)	0.70
Parto vaginal, <i>n</i> (%)	25 (36.2)	12 (23.5)	0.16
Reanimación: IOT, <i>n</i> (%)	36 (52.1)	20 (39.2)	0.20
Reanimación: masaje cardiaco +/- drogas, <i>n</i> (%)	5 (7.2)	2 (3.9)	0.70
Apgar 5min < 7, <i>n</i> (%)	21 (30.4)	13 (25.5)	0.68
CRIB II, <i>media</i> ± <i>DE</i> (<i>mín</i> ; <i>máx</i>)	10.9 ± 2.7 (6;17)	10 ± 2.7 (5;17)	0.10
< 72h: Ventilación mecánica, <i>n</i> (%)	47 (68.1)	27 (52.9)	0.13
< 72h: Inotrópicos, <i>n</i> (%)	26 (37.7)	14 (27.4)	0.33
< 72h: Ibuprofeno, <i>n</i> (%)	16 (23.2)	8 (15.7)	0.36
Sepsis precoz, <i>n</i> (%)	8 (12.7)	6 (11.8)	1
Muerte, <i>n</i> (%)	6 (8.7)	9 (17.6)	0.17

EG: edad gestacional. DE: desviación estándar. CIR: crecimiento intrauterino retardado. IOT: intubación orotraqueal. CRIB: Clinical Risk Index for Babies.

Tabla 11. Comparación de la morbilidad tardía entre los supervivientes incluidos y no incluidos en el estudio.

	Incluidos en estudio aEEG/cEEG		<i>P</i>
	Sí N=63	No N=42	
DAP tratado con ibuprofeno, <i>n</i> (%)	37 (58.7)	16 (38)	0.047*
DAP tratado quirúrgicamente, <i>n</i> (%)	18 (28.6)	6 (14.3)	0.10
DBP moderada/grave, <i>n</i> (%)	40 (63.5)	16 (38)	0.016*
NEC, <i>n</i> (%)	8 (12.7)	2 (4.8)	0.30
Sepsis BGN, <i>n</i> (%)	12 (19)	6 (14.3)	0.60
Meningitis, <i>n</i> (%)	2 (3.2)	0 (0)	0.51
Corticoides, <i>n</i> (%)	25 (39.7)	9 (21.4)	0.06
z-score del perímetro cefálico a las 40s de EPM o alta < 0.5 respecto al nacimiento, <i>n</i> (%)	30 (47.6)	16 (38)	0.42

**p*<0.05. DAP: ductus arterioso persistente. DBP: displasia broncopulmonar. NEC: enterocolitis necrosante. BGN: bacilo gram negativo.

4.2.2. Mortalidad

Del total de pacientes reclutados fallecieron 6 y todos pertenecían a la fase precoz del estudio. La mediana de edad al fallecimiento fue de 10 días siendo el rango de edad de 4 a 17 días.

Las causas del fallecimiento en los 6 niños (edad gestacional media 25.7s) fueron: 4 en contexto de shock séptico refractario a tratamiento (1 con lesión cerebral moderada-grave), 1 tras adecuación del esfuerzo terapéutico por inestabilidad cardiorrespiratoria grave precoz y lesión cerebral grave diagnosticada por ecografía cerebral, y 1 tras la adecuación del esfuerzo terapéutico por daño hipóxico isquémico grave.

4.3. Hallazgos de neuroimagen en la ultrasonografía cerebral

Las USC fueron normales o con anomalías leves en 52 (75.3%) pacientes. Los hallazgos ecográficos de los pacientes con lesiones cerebrales moderadas-graves se muestran en la *tabla 12* para toda la población de estudio y en la *tabla 13* para los pacientes monitorizados en cada fase del estudio.

De los 6 pacientes fallecidos, 2 fueron diagnosticados de IHPV y HMG-HIV grado 3 (fallecidos a los 5 y 17 días de vida), y el resto no presentaron anomalías significativas en las USC (fallecidos a los 4, 9, 11 y 14 días de vida).

Tabla 12. Hallazgos de neuroimagen en la USC de la población de estudio.

Hallazgos USC	N=69
Anomalías moderadas-graves, <i>n</i> (%)	17 (24.6)
HMG-HIV, <i>n</i> (%)	25 (36.2)
•HIV grado 3	10 (14.5)
IHPV, <i>n</i> (%)	8 (11.6)
Lesión cerebelosa, <i>n</i> (%)	2 (2.9)
Lesión gangliotalámica, <i>n</i> (%)	1 (1.4)
LSB, <i>n</i> (%)	13 (18.8)
•LSB quística	7 (10.1)
•Cavidad porencefálica	2 (2.9)
•Ventriculomegalia moderada/grave	5 (7.2)
•Hiperecogenicidad moderada/grave	11 (15.9)

HMG: hemorragia de matriz germinal. HIV: hemorragia intraventricular.

IHPV: infarto hemorrágico periventricular. LSB: lesión de sustancia blanca.

Tabla 13. Hallazgos de neuroimagen en la USC de los pacientes monitorizados mediante aEEG/cEEG en cada fase del estudio.

Hallazgos USC	Fase precoz	Fase madurativa
	aEEG/cEEG < 72h N=49	aEEG/cEEG seriados N=57
Anomalías moderadas-graves, n (%)	13 (26.5)	13 (22.8)
HMG-HIV, n (%)	19 (38.7)	19 (33.3)
•HIV grado 3	9 (18.4)	7 (12.3)
IHPV, n (%)	7 (14.3)	5 (8.8)
Lesión cerebelosa, n (%)	1 (2)	2 (3.5)
Lesión gangliotalámica, n (%)	1 (2)	1 (1.7)
LSB, n (%)	9 (18.4)	11 (19.3)
•LSB quística	4 (8.2)	6 (10.5)
•Cavidad porencefálica	2 (4.1)	1 (1.7)
•Ventriculomegalia moderada/grave	4 (8.2)	5 (8.8)
•Hiperecogenicidad moderada/grave	8 (16.3)	9 (15.8)

HMG: hemorragia de matriz germinal; HIV: hemorragia intraventricular; IHPV: infarto hemorrágico periventricular; LSB: lesión de sustancia blanca.

4.4. Desenlace adverso

Se definió desenlace adverso precoz como fallecimiento en el periodo neonatal y/o presencia de lesión cerebral moderada-grave. De los 69 pacientes incluidos en el estudio, 21 (30.4%) presentaron un desenlace adverso precoz: 9 habían sido monitorizados en ambas fases del estudio, 8 sólo en la fase precoz y 4 sólo en la fase madurativa.

El desenlace adverso a los 2-3 años se definió como la presencia de alguna de las siguientes alteraciones del neurodesarrollo: parálisis cerebral con capacidad funcional 3-5 según la GMFCS y/o puntuación < 70 en cualquiera de las escalas cognitiva y/o del lenguaje y/o motriz de la escala métrica de

neurodesarrollo aplicada y/o ceguera bilateral y/o sordera bilateral y/o trastornos del espectro autista y/o epilepsia y/o fallecimiento fuera del periodo neonatal. La valoración se hizo a una edad media de 2.9 ± 0.5 años (1.9; 3.9) a 56 (88.8%) de los 63 niños supervivientes, de los cuales 36 habían sido monitorizados en la fase precoz y 51 en la fase madurativa del estudio. Presentaron un desenlace adverso a los 2-3 años 12 niños (21.4%): 7 monitorizados en ambas fases del estudio, 1 sólo en la fase precoz y 4 sólo en la fase madurativa. Ningún paciente falleció tras el alta hospitalaria. Las alteraciones del neurodesarrollo que presentaron fueron: 5 trastornos del espectro autista, 1 parálisis cerebral y epilepsia, 4 puntuación < 70 en las 3 escalas métricas del neurodesarrollo, y 2 puntuación < 70 sólo en la escala motora. De los 12 niños con desenlace adverso a los 2-3 años, 5 (41.6%) tuvieron alteraciones moderadas-graves en la USC.

Ningún paciente de 28 semanas de edad gestacional presentó un desenlace adverso a los 2-3 años y sólo 1, no monitorizado mediante aEEG/cEEG en las primeras 72 horas de vida, tuvo un desenlace adverso precoz.

El desenlace de los pacientes para cada grupo de estudio se muestra en la *tabla 14*, así como el número de pacientes sin desenlace adverso ni precoz ni a los 2-3 años incluidos en el análisis de parámetros aEEG de normalidad.

Tabla 14. Desenlace de los pacientes por edad gestacional y grupo de estudio y número de pacientes incluidos en el análisis de parámetros de normalidad de los trazados aEEG/cEEG.

	Desenlace precoz		Desenlace a los 2-3 años		Incluidos en el análisis de parámetros de normalidad
	No adverso	Adverso	No adverso	Adverso	
Fase precoz	32/49	17/49	28/36	8/36	28
Fase madurativa	44/57	13/57	40/51	11/51	37

Los 6 niños fallecidos sólo se monitorizaron en la fase precoz. De los 7 niños perdidos en el seguimiento, 6 se monitorizaron en ambas fases del estudio y 1 sólo en la fase precoz.

4.5. Análisis visual de los registros aEEG/cEEG de la fase precoz: descripción de trazados patológicos y trazados normales

La actividad aEEG/cEEG fue monitorizada de forma continua durante las primeras 72 horas de vida en 49 recién nacidos. Durante este periodo se analizaron un total de 2922 horas de registro. La edad media al inicio de los registros fue de 13 horas (± 5.7) de vida con una duración media de los registros de 59 horas (± 5.7).

4.5.1. Análisis visual de la actividad del trazado de base según la clasificación de *Hellström-Westas et al.*

El trazado discontinuo fue el patrón dominante (presente en más del 50% del total del registro) en 39 pacientes (79.6%). 10 (20.4%) pacientes presentaron un trazado dominante de brote supresión.

En el análisis de todas las variables perinatales, los trazados patológicos se encontraron asociados de forma significativa al crecimiento intrauterino retardado, la necesidad de ventilación mecánica invasiva, el uso de drogas inotrópicas y la sedación en las primeras 72 horas de vida. En el análisis de regresión múltiple, sólo la sedación con opiáceos permaneció de forma independiente asociada a la presencia de un trazado de brote supresión.

De los 10 pacientes con trazado dominante de brote supresión, 8 recibieron perfusión de opiáceos > 50% del tiempo de registro.

Encontramos los siguientes patrones de trazado de fondo patológicos: brote supresión con alta densidad de brotes en 16 pacientes, brote supresión con baja densidad de brotes en 3 pacientes, e inactivo en 2 pacientes; en nuestra población de estudio ningún paciente tuvo un trazado de bajo voltaje.

Sólo en 1 paciente se detectaron elevaciones del margen inferior en el registro aEEG que se correspondían con crisis eléctricas en el EEG crudo. En el *apartado 4.5.3* se muestran ejemplos de crisis de este paciente. El trazado dominante en este paciente fue brote supresión.

En la *tabla 15* se muestran los pacientes con trazados patológicos, el efecto de la sedación, el diagnóstico que presentaban por ultrasonografía cerebral y el desenlace.

En 4 pacientes con HMG-HIV grado 3 y/o IHPV no se registró un trazado de fondo patológico en ninguno de los epochs de las primeras 72 horas de vida, habiéndose diagnosticado la lesión cerebral en las primeras 48 horas de vida en 3 de ellos; el diagnóstico del cuarto paciente fue el 7º día de vida. De los 6 pacientes con HMG-HIV grado 3 y/o IHPV que tuvieron un trazado patológico, 4 fueron diagnosticados de la lesión cerebral en las primeras 72 horas (en 3 el trazado estaba ya alterado al diagnóstico) y 2 al cuarto día de vida.

En las *figura 29, figura 30 y figura 31* se muestran ejemplos de trazados normales y patológicos encontrados en la población de estudio.

El análisis de la capacidad predictiva de desenlace precoz y a los 2-3 años de esta clasificación se hace en el *apartado 4.8.1*.

Tabla 15. Pacientes con trazados patológicos, efecto de la sedación y desenlace precoz y a los 2-3 años.

	EG (semanas)	USC	Muerte	Desenlace adverso a los 2-3 años	Edad postnatal										
					Sin sedación						Con sedación				
					6-12h	12-18h	18-24h	24-30h	30-36h	36-42h	42-48h	48-54h	54-60h	60-66h	66-72h
1	24	Lesión Cb, LSB	No	Sí	-	-	BS	DC	BS	BS	BS	BS	BS	BS	BS
2	24	HIV 3, IHPV	Sí (5d)	-	BS	DC	DC	DC	BS	BS	BS	BS	DC	DC	DC
3	25	No	Sí (11d)	-	DC	DC	DC	DC	BS	BS	DC	DC	DC	DC	DC
4	25	LSB	No	Sí	-	BS/Cr	BS/Cr	BS	BS	BS	DC	BS	BS	DC	DC
5	26	HIV3	No	No	-	-	DC	BS	BS	BS	BS	DC	DC	DC	DC
6	26	HIV3, IHPV	Sí (17d)	-	-	DC	BS	BS	BS	BS	BS	BS	BS	BS	BS
7	26	HIV3, IHPV, LSB	No	Sí	BS	DC	DC	DC	BS	DC	DC	DC	DC	DC	DC
8	26	HIV3, IHPV, LSB	No	Desconocido	-	-	BS	BS	BS	BS	BS	BS	BS	BS	BS
9	27	No (EHI grave)	Sí (4d)	-	In	In	BS	BS	BS	BS	BS	BS	BS	BS	BS
10	27	HIV3, IHPV, LSB	No	No	-	BS	DC	BS	BS	BS	BS	BS	BS	BS	BS
11	25	No	No	No	DC	DC	In/BS	BS	BS	BS	BS	BS	BS	BS	DC
12	25	No	No	No	DC	DC	DC	DC	DC	BS	DC	DC	DC	DC	-
13	26	No	No	No	-	-	DC	DC	DC	BS	BS	BS	BS	BS	BS
14	27	No	No	Sí	DC	BS	BS	BS	BS	BS	BS	BS	BS	BS	BS
15	28	No	No	No	-	DC	DC	DC	BS	BS	DC	DC	DC	DC	DC
16	28	No	No	No	-	-	BS	BS	BS	BS	DC	DC	DC	DC	DC
17	28	No	No	Desconocido	DC	DC	DC	BS	BS	BS	BS	BS	BS	BS	BS

Trazado dominante por epochs de 6 horas durante las primeras 72 hdv. En naranja los epochs bajo efecto de la sedación; en azul los epochs sin sedación. En caso de bolos aislados de sedación o retirada de perfusión continua se consideraron todavía bajo efecto de la sedación las 12 horas siguientes de registro. h: horas; DC: discontinuo; BS: brote supresión; In: inactivo; Cr: crisis; HIV: hemorragia intraventricular; IHPV: infarto hemorrágico periventricular; EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica; d: días.

Figura 29. Trazados normales encontrados en la población de estudio según la clasificación de Hellström-Westas et al.

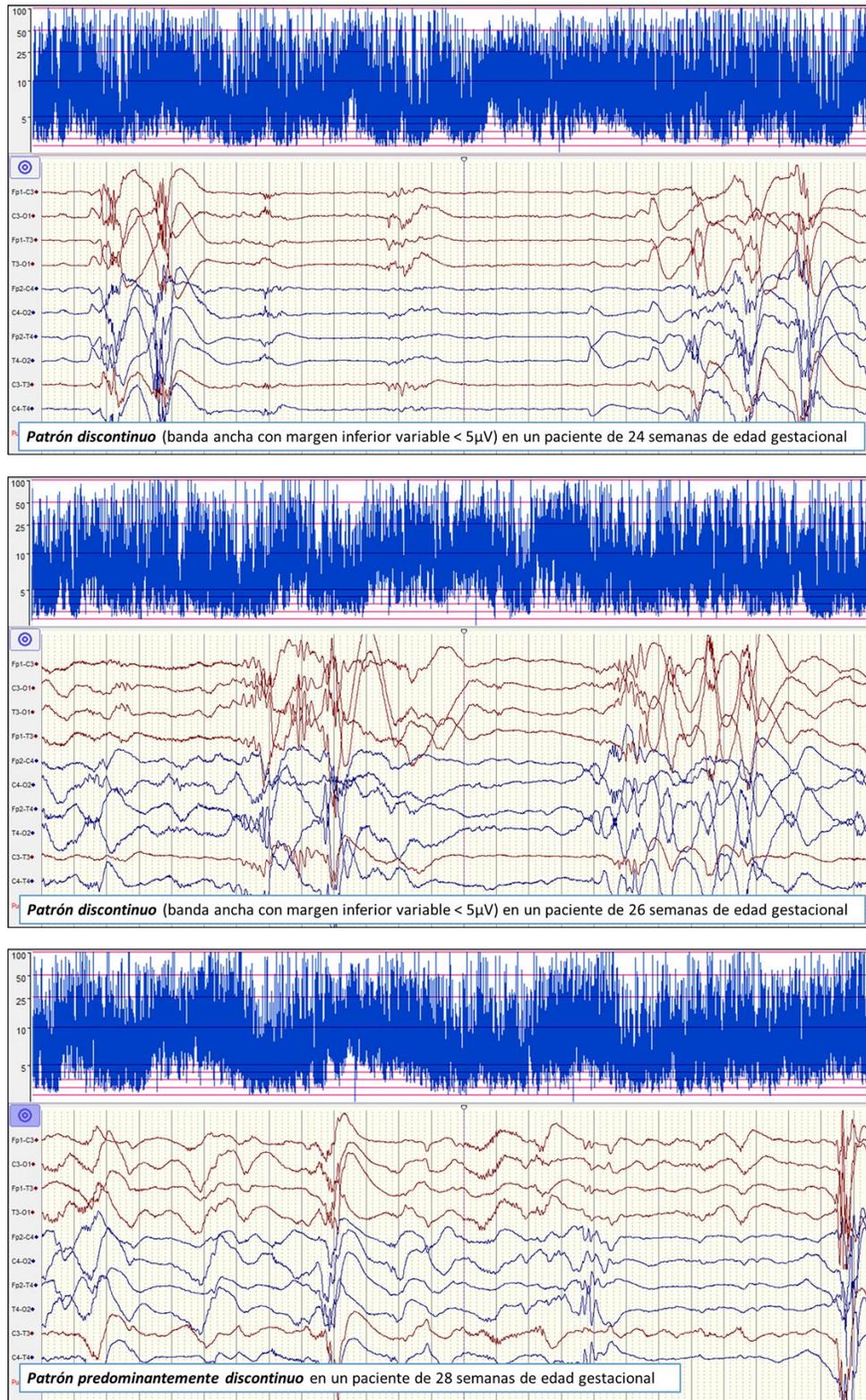


Figura 30. Trazados patológicos encontrados en la población de estudio según la clasificación de Hellström-Westas et al.

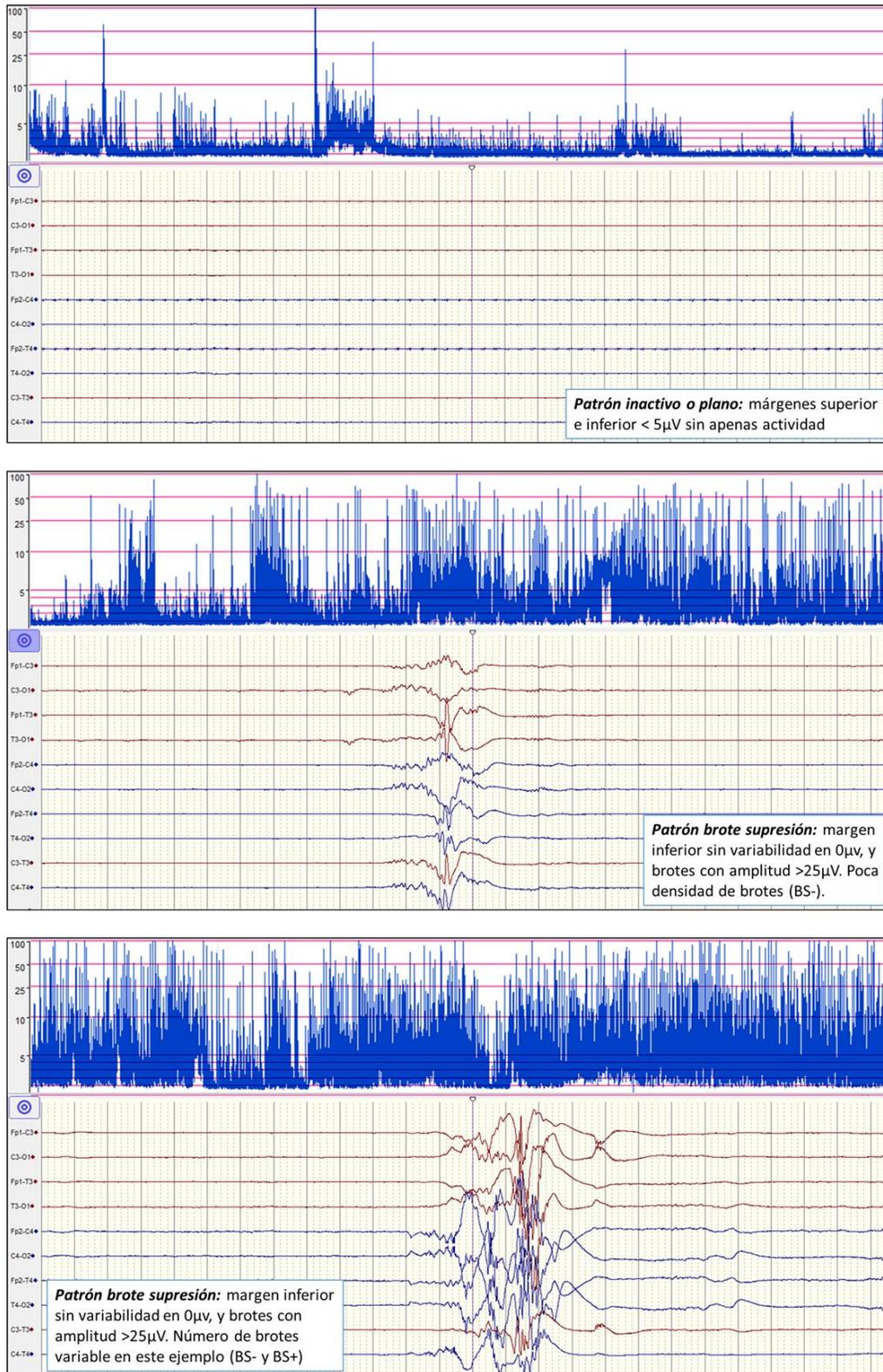


Figura 28 (continuación). Trazados patológicos encontrados en la población de estudio según la clasificación de Hellström-Westas et al.

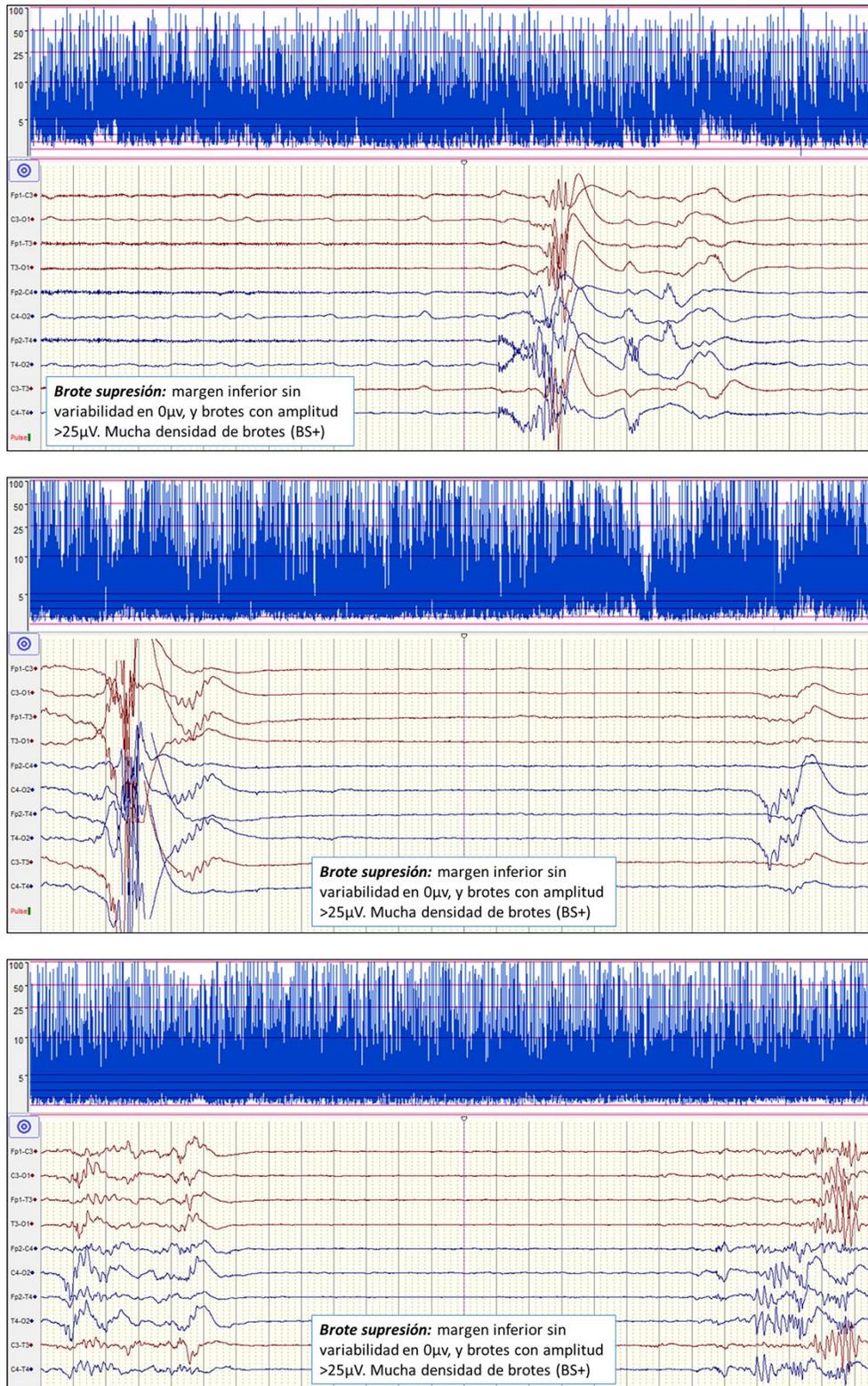
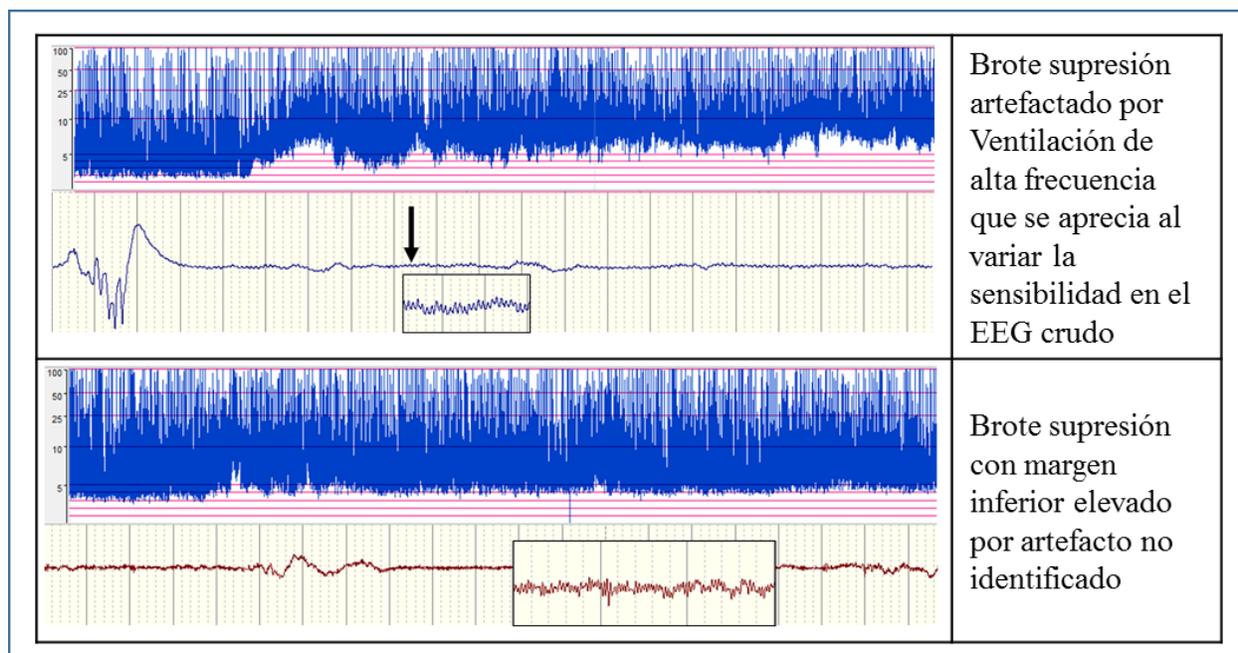


Figura 31. Ejemplos de trazados patológicos artefactados.

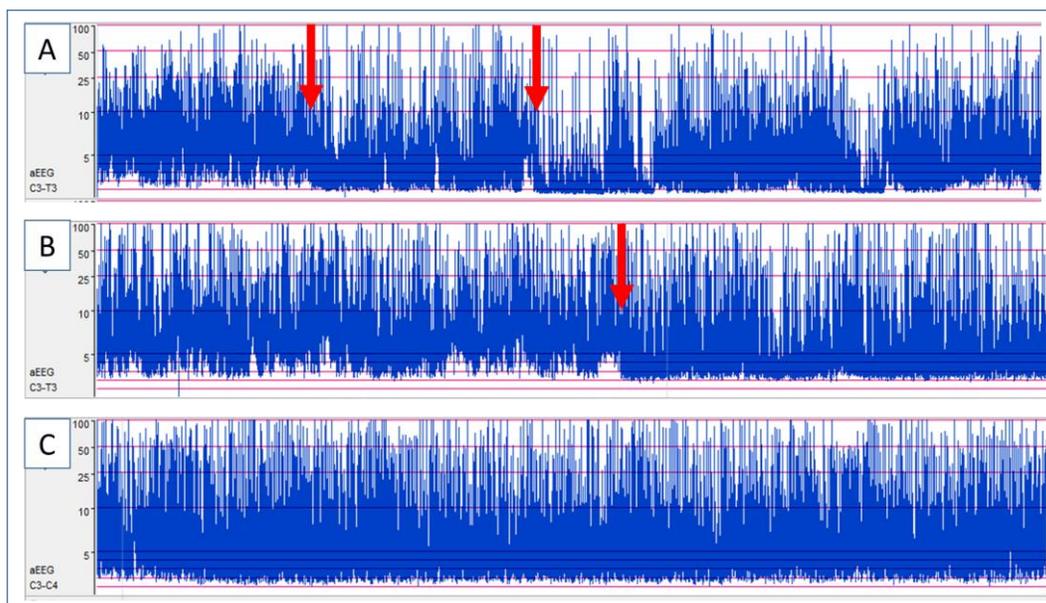


4.5.2. Efecto de la sedación en el trazado aEEG/cEEG

De los 49 pacientes monitorizados, 17 (34.7%) recibieron bolos y/o perfusión continua de opiáceos: en 14 (82.3%) pacientes se produjo un cambio del trazado de fondo de discontinuo a brote supresión, en 2 pacientes la monitorización mediante aEEG/cEEG se inició cuando ya estaban bajo el efecto de opiáceos y ya tenían un trazado de brote supresión y en 1 no se modificó el trazado de fondo que era discontinuo. En un paciente los bolos de inducción e inicio de perfusión continua con fentanilo provocaron un trazado inactivo durante 2 horas precediendo al trazado de brote supresión; no tuvo un desenlace adverso ni precoz ni a los 2-3 años. En la *tabla 15* del *apartado 4.5.1* se muestra el efecto de la sedación en los trazados de fondo de cada paciente.

En la *figura 32* se muestran ejemplos de trazados bajo el efecto de opiáceos.

Figura 32. Efecto de los opiáceos sobre el trazado de fondo.



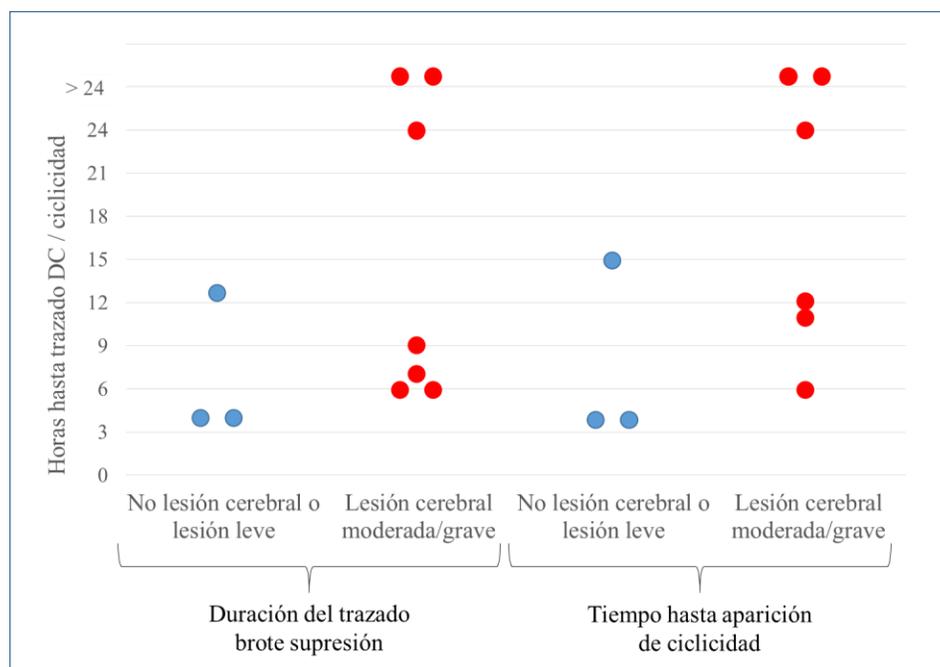
A: Paciente de 26 semanas de EG. Cambio de trazado de discontinuo a brote supresión (BS+) tras un primer bolo de fentanilo (flecha roja) y disminución transitoria del número de brotes (BS-) tras un segundo bolo (flecha roja). **B:** Paciente de 25 semanas de EG. Cambio de trazado de discontinuo a BS+ tras bolo de cloruro mórfico (flecha roja). **C:** Paciente de 26 semanas de EG con ecografías cerebrales normales. Trazado BS+ estando con perfusión continua de fentanilo.

El uso de sedación fue más frecuente en los pacientes con desenlace adverso precoz ($p=0.013$). Se registró un trazado patológico en 9 de 10 pacientes con desenlace adverso precoz que recibieron tratamiento con opiáceos y en 7 de 7 de los pacientes sin desenlace adverso. Se hizo un análisis de regresión logística múltiple en el que se confirmó que el uso de sedación con opiáceos aumenta en 20 veces (IC 95% 4.4-93.4, $p<0.001$) el riesgo de presentar un trazado de brote supresión.

En 10 de 11 (91%) pacientes con perfusión continua de opiáceos la depresión del trazado de fondo se mantuvo durante todo el tratamiento. En la *figura 33* se muestra la duración del trazado de brote supresión tras la administración de opiáceos en bolo o tras la retirada de la perfusión continua si esta ocurrió en las primeras 72 horas de vida.

Los niños que recibieron sedación en las primeras 72 horas de vida no tuvieron peor desenlace a los 2-3 años, si bien se encontró una asociación cercana a la significación estadística ($p=0.067$).

Figura 33. Duración del trazado de brote supresión y tiempo hasta la aparición del trazado discontinuo y de la ciclicidad tras bolos aislados de opiáceos o retirada de perfusión continua de opiáceos.



Los 3 pacientes en los que el brote supresión duró ≥ 24 horas se consideró no secundario a la sedación y se incluyeron en el análisis de trazados patológicos. Los 2 pacientes en los que el brote supresión duró más de 24 horas estuvieron monitorizados más allá de las 72 horas de vida.

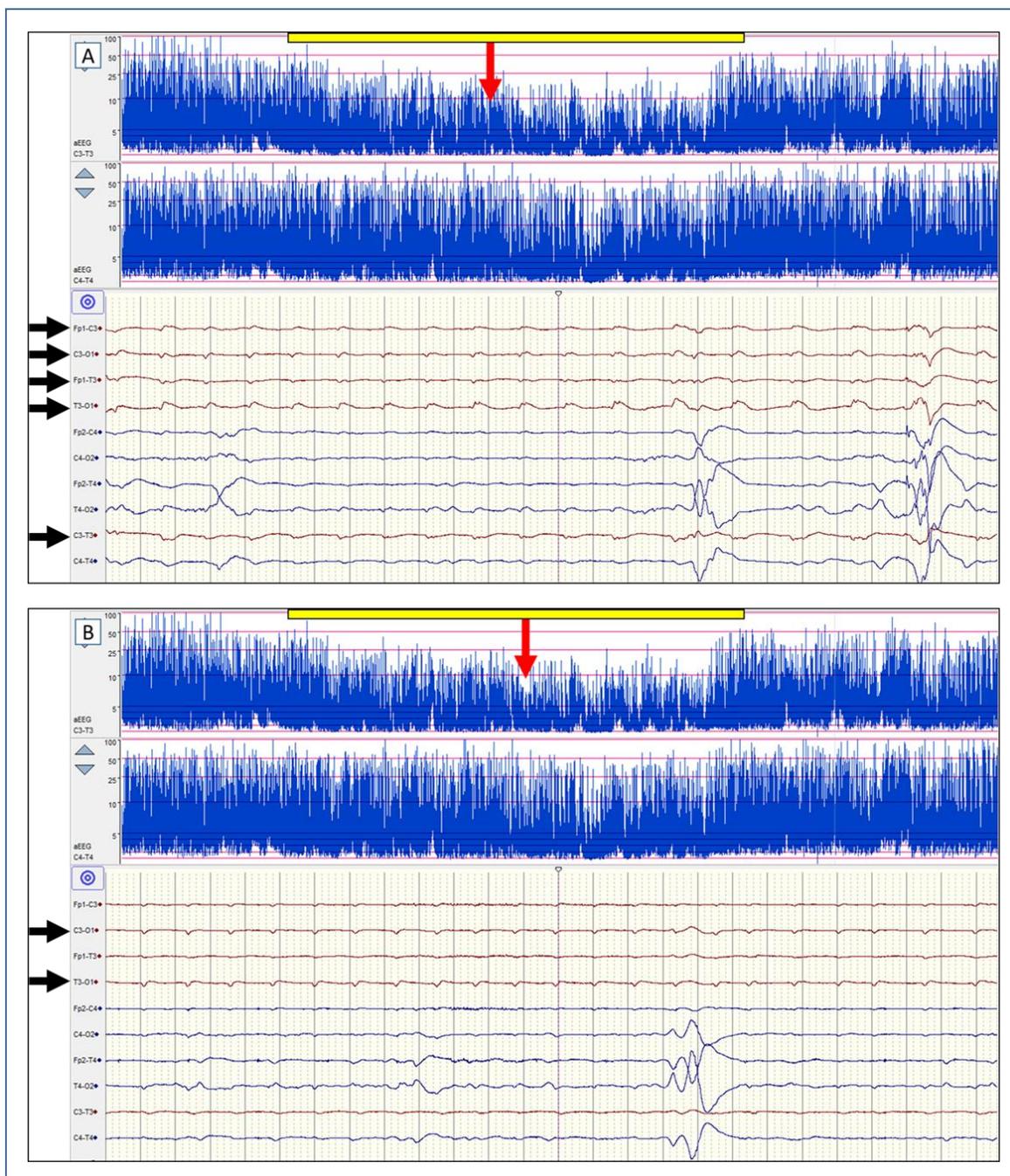
4.5.3. Identificación de actividad crítica epiléptica en los registros de aEEG/cEEG

Se revisaron un total de 2984 horas de registro de EEG crudo. Ningún paciente recibió medicación antiepiléptica. Se encontraron crisis en un paciente de los 49 monitorizados (2%).

En este paciente se inició la monitorización aEEG/cEEG a las 13 horas de vida y se detectó la primera crisis a las 16 horas y la última a las 22 horas de vida. Las crisis tuvieron una duración media de 63 ± 45 segundos, siendo la duración mínima 14 segundos y la máxima 189 segundos. La duración total de la actividad epiléptica fue de 1086 segundos (18 minutos). Todas, un total de 17 crisis, se iniciaron en O1 (región occipital izquierda), 15 (88.2%) se propagaron por el hemisferio izquierdo y 11 (64.7%) se propagaron también al hemisferio derecho. En el trazado aEEG las 3 crisis más largas (111s, 129s y 189s) provocaron una elevación evidente del margen inferior, otras 6 crisis provocaron elevaciones sutiles y 8 no elevaron el margen inferior. Se clasificaron como crisis repetidas según la clasificación de *Hellström-Westas et al.* La frecuencia de onda máxima de todas las crisis fue de 1-1.5Hz y el voltaje máximo 25-30 μ V. Desde una hora antes de la aparición de las crisis, este paciente presentó una caída sostenida del margen inferior por debajo de 2 μ V y una asimetría entre las amplitudes máximas de los canales C3T3 y C4T4. Se trató de un paciente de 25 semanas de edad gestacional sin lesión significativa en las ecografías de la primera semana de vida que posteriormente desarrolló una lesión de sustancia blanca quística extensa parietal y occipital izquierda. A los 2 años de edad se detectó un retraso grave en la escala de motricidad del test DP-3 (puntuación: 68) con una puntuación en el límite bajo de la normalidad en la escala cognitiva (puntuación: 86). No ha desarrollado alteraciones motoras de tipo parálisis cerebral ni, a la edad de 2 años, epilepsia.

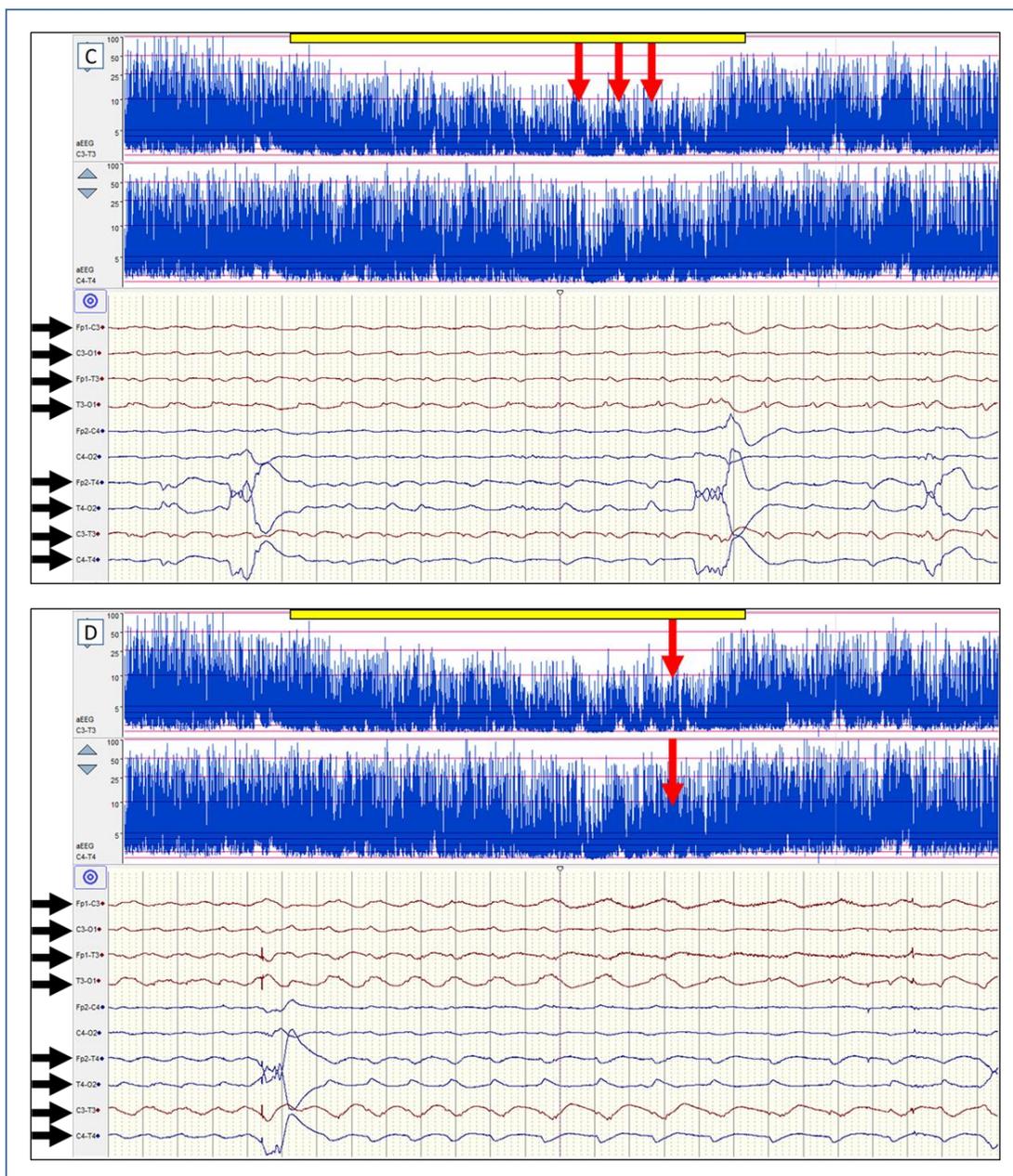
En las *figura 34* y *figura 35* se muestran ejemplos de las crisis presentadas por este paciente.

Figura 34. Crisis electroencefalográfica visualizada en la línea del EEG crudo y depresión del trazado aEEG previo al inicio y durante la crisis.



A: Crisis izquierda en EEG crudo (flechas negras): ondas agudas monomorfas, rítmicas y lentas (0.5-1Hz) de bajo voltaje con origen en O1 que se propagan por el hemisferio izquierdo. Elevación muy breve y sutil del margen inferior del trazado aEEG en el canal izquierdo C3T3 (flecha roja). **B:** Crisis izquierda con origen en O1 (flechas negras), no se propaga y no se detecta en el aEEG (flecha roja). En **A** y **B** se observa una depresión del trazado de fondo antes de iniciar las crisis y durante las mismas (barra amarilla).

Figura 35. Crisis electroencefalográficas visualizadas en la línea de EEG crudo. Crisis repetidas en el aEEG y depresión del trazado de fondo previo al inicio y durante las crisis.



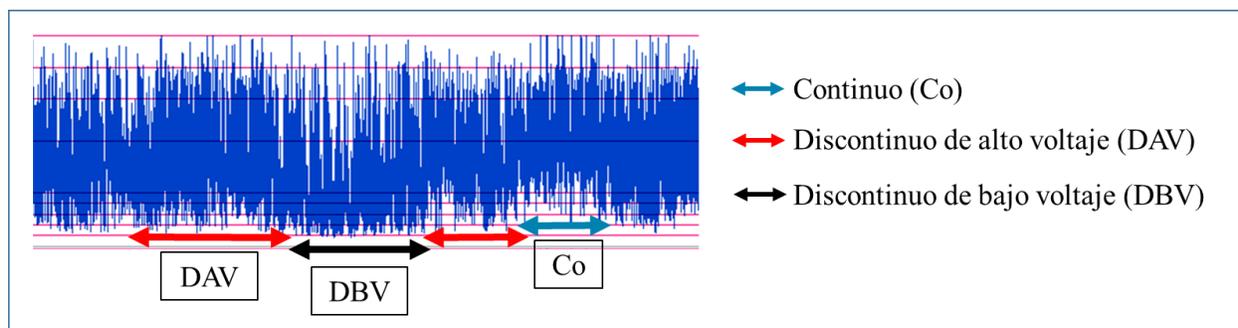
C: Crisis izquierda en el EEG crudo (flechas negras): ondas agudas monomorfas, rítmicas y lentas (0.5-1Hz) con origen en O1 que se propagan a ambos hemisferios. aEEG: elevación del margen inferior del trazado aEEG (flechas rojas) en el canal izquierdo C3T3 y apenas apreciable en el canal derecho C4T4. **D:** Crisis izquierda en el EEG crudo: actividad rítmica monomorfa (0.5-1Hz) que cambia de frecuencia y que se propaga por ambos hemisferios (flechas negras). Elevación apenas apreciable del margen inferior del aEEG (flechas rojas) en ambos canales. En **A** y **B** se observa una depresión del trazado de fondo antes de iniciar las crisis y durante las mismas (barra amarilla).

4.5.4. Análisis descriptivo de los patrones de continuidad y discontinuidad de los trazados de aEEG según la clasificación de *Olischar et al.*

Para la identificación de los parámetros aEEG de normalidad se excluyeron los pacientes con desenlace adverso precoz y/o a los 2-3 años. Se analizaron un total de 28 pacientes (1044 horas de registro), libres de artefactos, que no estaban bajo efecto de opiáceos y con un patrón discontinuo según la clasificación de *Hellström-Westas et al.*

En la *figura 36* se muestra un ejemplo de trazado con los 3 patrones descritos por *Olischar et al.*: continuo, discontinuo de alto voltaje y discontinuo de bajo voltaje.

Figura 36. Fragmento de un registro aEEG de un niño prematuro de 24 semanas que muestra los 3 patrones descritos por Olischar et al (210).



El patrón más frecuentemente encontrado en todas las edades gestacionales fue el patrón **discontinuo de alto voltaje (DAV)**, que estuvo presente entre el 45-60% del tiempo total de registro. El tiempo medio de duración de cada tipo de patrón discontinuo (DBV y DAV) fue muy variable en los pacientes con edades gestacionales comprendidas entre las 24 y las 26 semanas, siendo en los pacientes con 27 y 28 semanas de edad gestacional, el DAV el patrón dominante.

El porcentaje de tiempo en el que estaba presente un patrón **discontinuo de bajo voltaje** (DBV) disminuyó a mayor edad gestacional, apareciendo de media entre un 30-45% del tiempo de registro en los pacientes de entre 24 y 26 semanas, un 20% en los pacientes de 27 semanas y un 10% en los pacientes de 28 semanas de edad gestacional. En los pacientes de 24 y 25 semanas se aprecia también una tendencia a que la presencia de este patrón disminuya a mayor edad postnatal.

El patrón **continuo** (Co) estuvo presente en todas las edades gestacionales y en el 100% de los pacientes a partir de las 30 horas de vida. La duración de este patrón continuo aumenta a mayor edad gestacional, apareciendo de media en menos del 20% del registro en los pacientes de entre 24 a 26 semanas, en el 20-30% del registro en los pacientes de 27 semanas y en el 40% en los pacientes de 28 semanas. Salvo en los niños de 27 semanas, no se vio una tendencia clara a que la actividad continua aumentara con la edad postnatal en los primeros 3 días de vida.

Los porcentajes de tiempo medio, mínimo y máximo de cada uno de los 3 patrones para cada edad gestacional y edad postnatal se muestran en la *tabla 16*. En la *figura 37* se muestra de manera gráfica el porcentaje medio de continuidad y discontinuidad para cada edad gestacional y edad postnatal.

No se incluyen los registros realizados antes de las 12 horas de vida debido a que el tamaño muestral en cada grupo fue muy reducido.

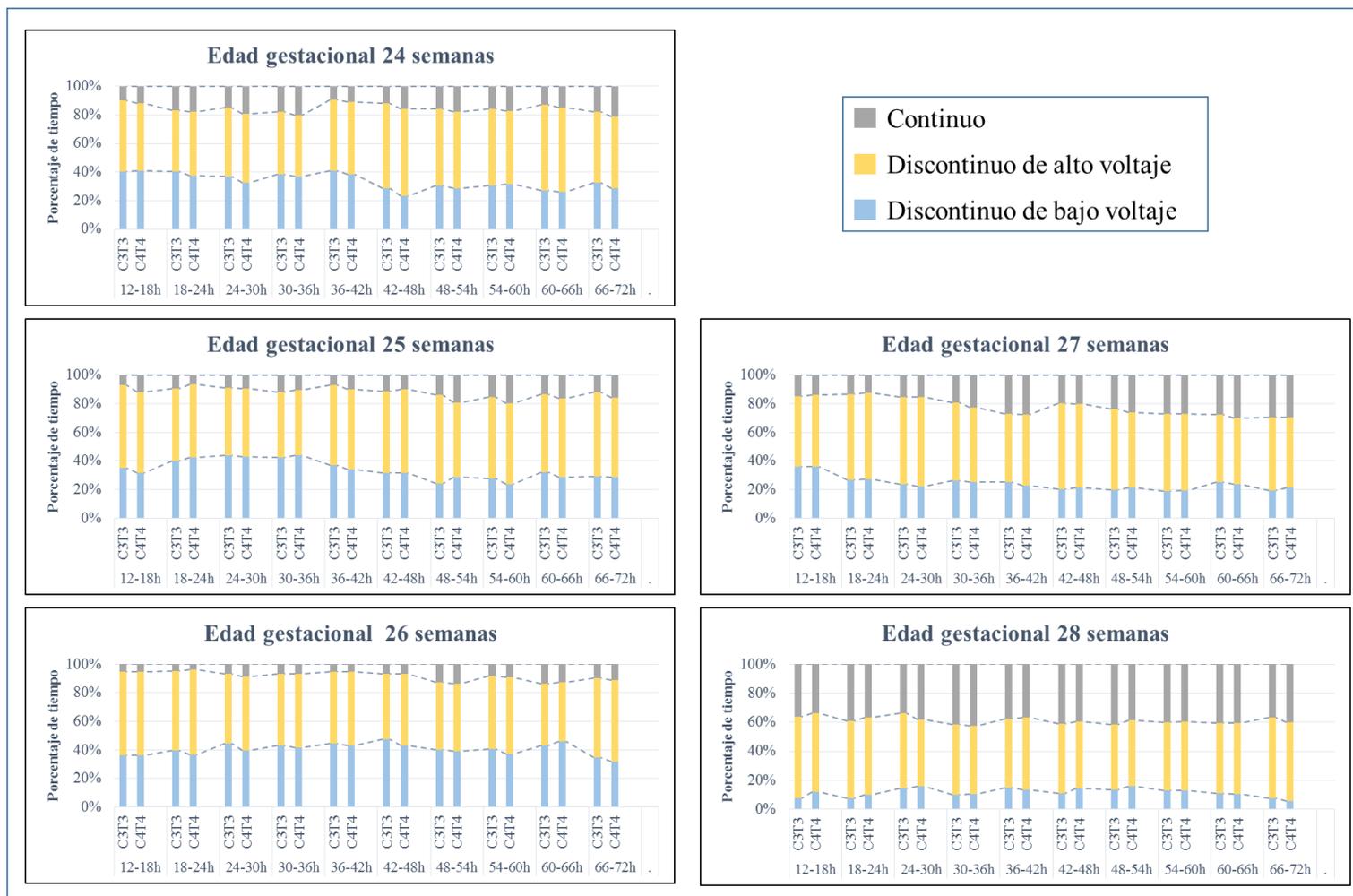
Tabla 16. Porcentaje de tiempo medio, mínimo y máximo de cada patrón descrito (Co, DAV y DBV) por Olischar et al. para cada edad gestacional, canal de aEEG y edad postnatal en los pacientes sin desenlace adverso ni sedación.

		Edad gestacional (semanas)														
		24			25			26			27			28		
Edad	Patrón	N	C3T3	C4T4	N	C3T3	C4T4	N	C3T3	C4T4	N	C3T3	C4T4	N	C3T3	C4T4
12-18h	Co % mín;máx	3	10.2 (5;17)	12 (8;17)	4	6.9 (0;14)	11.8 (0;28)	1	5.5 (5;5)	5.5 (5;5)	3	14.8 (11;19)	13.9 (11;17)	4	36.4 (28;47)	33.9 (25;47)
	DAV % mín;máx		49.1 (36;58)	47.2 (39;58)		58.1 (39;69)	56.7 (41;69)		58.3 (58;58)	58.3 (58;58)		49.1 (47;53)	50 (47;53)		56 (50;67)	54.1 (50;61)
	DBV % mín;máx		40.7 (33;47)	40.7 (30;47)		34.9 (17;50)	31.4 (22;42)		36.1 (36;36)	36.1 (36;36)		36.1 (28;42)	36.1 (30;39)		7.6 (0;14)	11.9 (0;23)
18-24h	Co % mín;máx	4	16.7 (5;25)	18 (8;25)	3	9.2 (0;22)	6.5 (0;11)	3	4.6 (0;8)	3.7 (0;5)	7	13.4 (5;25)	12.2 (5;22)	6	39.3 (28;61)	36.6 (22;61)
	DAV % mín;máx		43 (33;50)	44.4 (30;53)		50.9 (47;53)	50.9 (42;58)		55.5 (44;78)	59.5 (44;72)		59.8 (47;72)	60.5 (44;75)		53.2 (17;69)	53.2 (11;67)
	DBV % mín;máx		40.2 (30;44)	37.5 (30;44)		39.8 (25;53)	42.6 (30;58)		39.8 (22;50)	37 (28;50)		26.8 (14;42)	27.2 (17;42)		7.4 (0;22)	10.2 (0;28)
24-30h	Co % mín;máx	3	14.8 (14;17)	19.4 (14;25)	5	8.9 (0;19)	9.4 (0;22)	2	6.9 (5;8)	8.3 (5;11)	6	15.3 (11;28)	15.3 (11;25)	5	33.9 (22;47)	38.3 (25;55)
	DAV % mín;máx		48.1 (33;61)	48.1 (33;58)		47.2 (42;55)	47.8 (44;55)		48.6 (44;53)	52.8 (44;61)		61 (50;72)	62.5 (42;72)		51.7 (14;64)	46.1 (5;61)
	DBV % mín;máx		37 (25;50)	32.4 (22;47)		43.9 (25;58)	42.8 (22;53)		44.4 (39;50)	40.2 (30;50)		23.6 (8;36)	22.2 (5;44)		14.4 (0;39)	15.5 (0;39)
30-36h	Co % mín;máx	3	17.6 (14;22)	21.3 (19;25)	5	11.8 (3;25)	10.4 (5;19)	2	6.9 (5;8)	6.9 (5;8)	7	19.4 (8;28)	22.6 (17;33)	5	41.7 (25;58)	42.8 (22;64)
	DAV % mín;máx		44 (33;55)	45.4 (33;53)		45.8 (25;67)	45.8 (41;58)		50 (47;53)	51.4 (50;53)		54.4 (39;72)	51.9 (39;64)		48.3 (25;58)	46.7 (19;67)
	DBV % mín;máx		38 (22;50)	33.3 (22;47)		42.3 (22;64)	43.7 (22;53)		43 (42;44)	41.7 (42;42)		26.2 (14;42)	25.4 (17;36)		10 (0;19)	10.5 (0;19)
36-42h	Co % mín;máx	4	9.7 (3;17)	11.1 (3;19)	4	6.9 (0;14)	9.7 (3;19)	2	5.5 (5;5)	5.5 (5;5)	7	26.9 (17;33)	27.8 (19;36)	5	37.8 (17;58)	36.7 (17;58)
	DAV % mín;máx		49.3 (39;69)	50.7 (39;69)		56.2 (22;78)	56.2 (39;67)		50 (44;55)	51.4 (44;58)		47.6 (39;64)	49.2 (42;61)		47.2 (17;58)	50 (25;72)
	DBV % mín;máx		41 (28;-)	38.2 (28;55)		36.8 (8;78)	34 (14;58)		44.4 (39;50)	43 (36;50)		25.4 (11;36)	23 (8;36)		15 (5;25)	13.3 (3;22)

Tabla 16 (continuación). Porcentaje de tiempo medio, mínimo y máximo de cada patrón descrito (Co, DAV, DBV) por Olischar et al. para cada edad gestacional, canal de aEEG y edad postnatal en los pacientes sin desenlace adverso ni sedación.

		Edad gestacional (semanas)														
		24			25			26			27			28		
Edad	Patrón	N	C3T3	C4T4	N	C3T3	C4T4	N	C3T3	C4T4	N	C3T3	C4T4	N	C3T3	C4T4
42-48h	Co % mín;máx	4	11.8 (5;17)	15.9 (5;22)	5	11.1 (3;17)	10 (5;14)	2	6.9 (5;8)	6.9 (5;8)	7	19.8 (5;28)	20.2 (5;27)	6	41.2 (28;55)	39.8 (28;55)
	DAV % mín;máx		59 (50;69)	61.1 (55;69)		57.2 (47;69)	58.3 (42;69)		45.8 (42;50)	50 (50;50)		59.9 (50;69)	58.3 (47;72)		47.7 (36;58)	45.8 (30;58)
	DBV % mín;máx		28.5 (25;36)	22.9 (19;28)		31.6 (17;50)	31.7 (17;52)		47.2 (42;53)	43 (42;44)		20.2 (5;30)	21.4 (11;30)		11.1 (5;19)	14.3 (5;22)
48-54h	Co % mín;máx	4	15.9 (8;22)	17.3 (8;25)	4	14 (3;22)	19.4 (8;30)	2	12.5 (11;14)	13.9 (14;14)	7	23.8 (19;30)	26.2 (19;33)	7	41.7 (17;55)	38.9 (17;58)
	DAV % mín;máx		53.4 (36;69)	54.1 (30;69)		61.8 (55;72)	52 (42;64)		47.2 (44;50)	48.6 (47;50)		56.3 (44;69)	52.4 (33;64)		44.8 (33;53)	45.2 (28;58)
	DBV % mín;máx		30.5 (19;42)	28.4 (8;44)		24.3 (17;30)	28.4 (22;39)		40.2 (36;44)	40.2 (36;44)		19.8 (11;36)	21.4 (8;41)		13.5 (3;30)	15.9 (5;33)
54-60h	Co % mín;máx	3	15.7 (14;17)	17.6 (14;22)	5	15.1 (3;33)	19.6 (5;42)	2	8.3 (5;11)	9.7 (8;11)	6	26.8 (25;30)	26.8 (22;36)	7	40.1 (22;53)	39.7 (28;50)
	DAV % mín;máx		53.7 (53;55)	50.9 (44;55)		57 (36;78)	56.4 (39;80)		51.4 (44;58)	56.9 (55;58)		54.1 (44;67)	53.7 (41;67)		46.8 (28;61)	47.6 (33;61)
	DBV % mín;máx		30.5 (28;33)	31.5 (30;33)		27.8 (8;61)	23.9 (5;55)		40.3 (30;50)	33.3 (30;36)		18.9 (5;30)	19.4 (8;33)		13.1 (0;22)	12.7 (0;28)
60-66h	Co % mín;máx	3	13 (11;17)	14.8 (11;17)	5	13.5 (5;28)	16.2 (8;36)	2	13.9 (8;19)	12.5 (5;19)	7	27.4 (19;33)	30.1 (19;39)	7	40.5 (22;53)	40.5 (28;53)
	DAV % mín;máx		60.2 (55;64)	59.2 (55;61)		54.6 (42;61)	55.3 (47;68)		43 (36;50)	41.7 (33;50)		47.2 (28;67)	46 (30;64)		48.4 (36;64)	49.2 (39;64)
	DBV % mín;máx		26.8 (25;28)	25.9 (22;28)		31.9 (11;53)	28.4 (11;44)		43 (30;55)	45.8 (30;61)		25.4 (8;39)	23.8 (11;33)		11.1 (0;22)	10.3 (0;22)
66-72h	Co % mín;máx	4	17.3 (14;25)	21.5 (17;25)	4	11.8 (3;22)	15.9 (8;22)	2	9.7 (5;14)	11.1 (8;14)	7	29.8 (25;36)	29.8 (22;36)	6	38 (17;55)	41.5 (22;60)
	DAV % mín;máx		49.3 (25;72)	50 (30;64)		59 (53;69)	55.5 (50;69)		55.5 (47;64)	56.9 (50;64)		50.8 (36;61)	48.8 (39;61)		57.6 (42;78)	56.1 (39;71)
	DBV % mín;máx		32.6 (14;47)	28.4 (14;44)		29.1 (8;42)	28.4 (8;39)		34.7 (22;47)	31.9 (22;42)		19.4 (11;30)	21.4 (11;36)		7.7 (0;14)	5.7 (0;11)

Figura 37. Análisis visual del trazado de base para cada periodo de monitorización durante las primeras 72 horas de vida. Porcentaje de tiempo medio de cada patrón: continuo, discontinuo de alto voltaje y discontinuo de bajo voltaje, por grupos de edad gestacional.

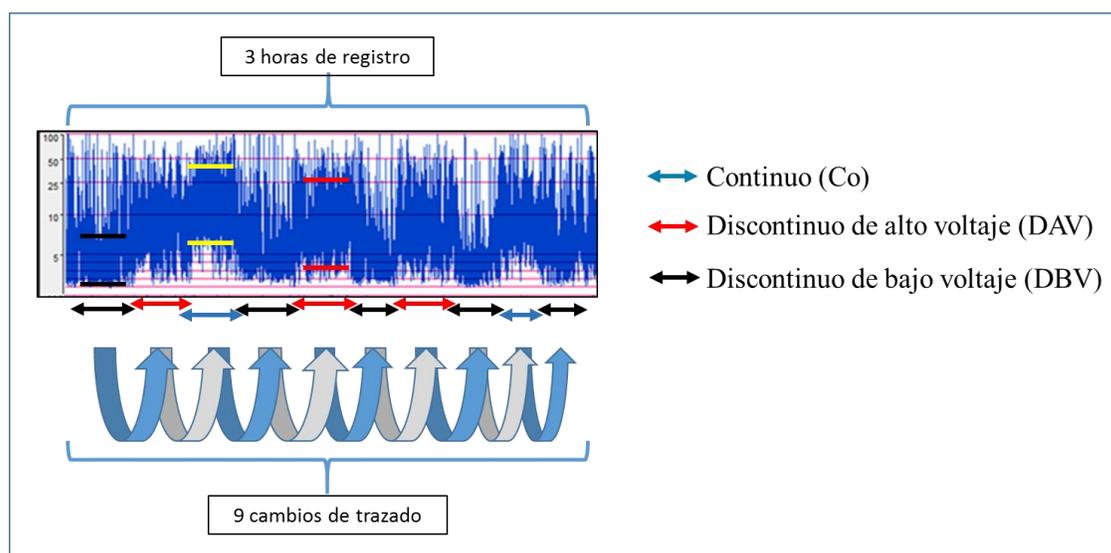


Representación del porcentaje de tiempo medio de cada patrón en cada registro de 6 horas y en cada canal de aEEG (C3-T3 y C4T4). Aumento del trazado continuo (barras grises) a las 27-28 semanas de EG y disminución del trazado discontinuo de bajo voltaje (barras azules). Trazado dominante: trazado discontinuo de alto voltaje (barras amarillas).

4.5.5. Análisis semicuantitativo de la variabilidad del trazado de fondo

Para analizar cuantitativamente la variabilidad del margen inferior y ancho de banda se cuantificó el número de cambios de patrón que presentaban los 28 pacientes monitorizados en cada intervalo de 6 horas como se muestra en la *figura 38*.

Figura 38. Valoración de la variabilidad definida como cambios de patrón del trazado de fondo.

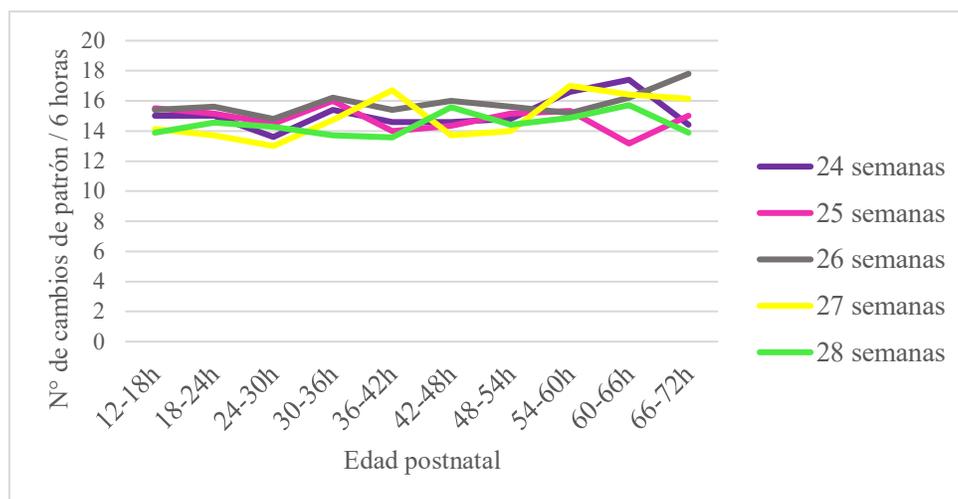


Número de cambios de patrón de aEEG según la clasificación de *Olischar et al.* en un paciente de 24 semanas de EG. Con cada cambio de patrón cambia el margen inferior y el ancho de banda del registro.

Se registró una media de 15 ± 3 cambios de patrón en cada periodo de 6 horas. Al agrupar los pacientes por edad gestacional no se observaron diferencias significativas en el número de veces que cambian de patrón (*figura 39*). Cabe destacar, que se observó una variabilidad muy alta paciente a paciente, siendo el rango entre el mínimo y el máximo número de cambios en cada periodo de 6 horas muy similar en cada grupo de edad gestacional (24 y 25 semanas: 7-21 cambios; 26 semanas: 10-22 cambios; 27 y 28 semanas: 8-22 cambios).

No se constató un aumento o descenso de la variabilidad del trazado de fondo a mayor edad postnatal.

Figura 39. Número de cambios medio de patrón del trazado de fondo para cada edad gestacional y cada edad postnatal.



4.5.6. Análisis visual de los registros aEEG según el sistema de puntuación de *Burdjalov et al.*

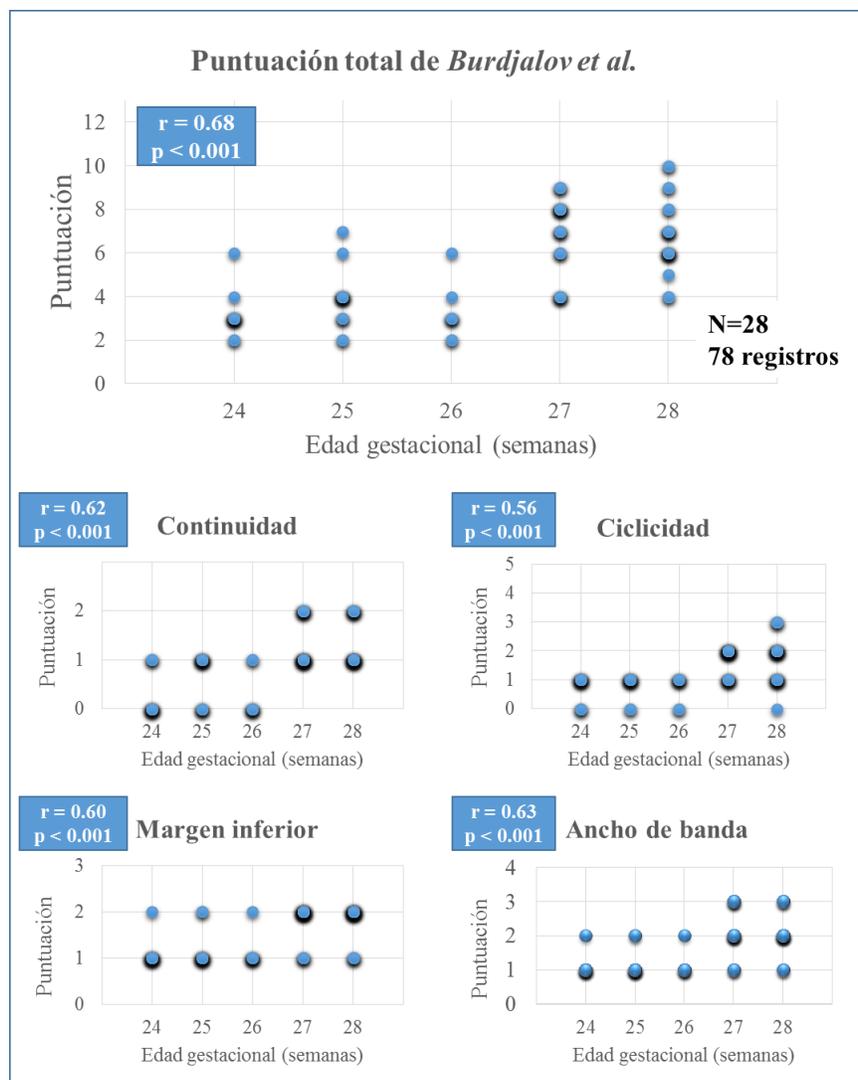
La puntuación se realizó por días de vida (< 24 horas, 24-48 horas y 48-72 horas). Se analizaron los registros de 28 pacientes, tras excluir los epochs que estaban bajo el efecto de opiáceos y los pacientes con desenlace adverso precoz y/o a los 2-3 años.

Se analizó la correlación de todas las puntuaciones obtenidas los primeros 3 días de vida con la edad gestacional de los pacientes y se obtuvo una correlación moderada entre la puntuación total y la edad gestacional ($r=0.68$, $p<0.001$), *figura 40*. La correlación fue significativa porque se produjo un aumento de la puntuación de las semanas 24-26 a las semanas 27-28 de EG pero fue moderada debido a la ausencia de aumento de puntuación de la semana 24 a la semana 26 de EG ($r=0.08$, $p=0.64$).

Se hizo también un análisis de medidas repetidas ANOVA de las puntuaciones obtenidas cada día por grupos de EG, que constató que tanto la edad gestacional ($p<0.001$) como la edad postnatal ($p<0.001$) tenían un efecto significativo sobre la puntuación, siendo a mayor edad gestacional y a mayor edad postnatal la puntuación mayor (*figura 41*). En el análisis post-hoc comparativo por grupos de edad gestacional en los

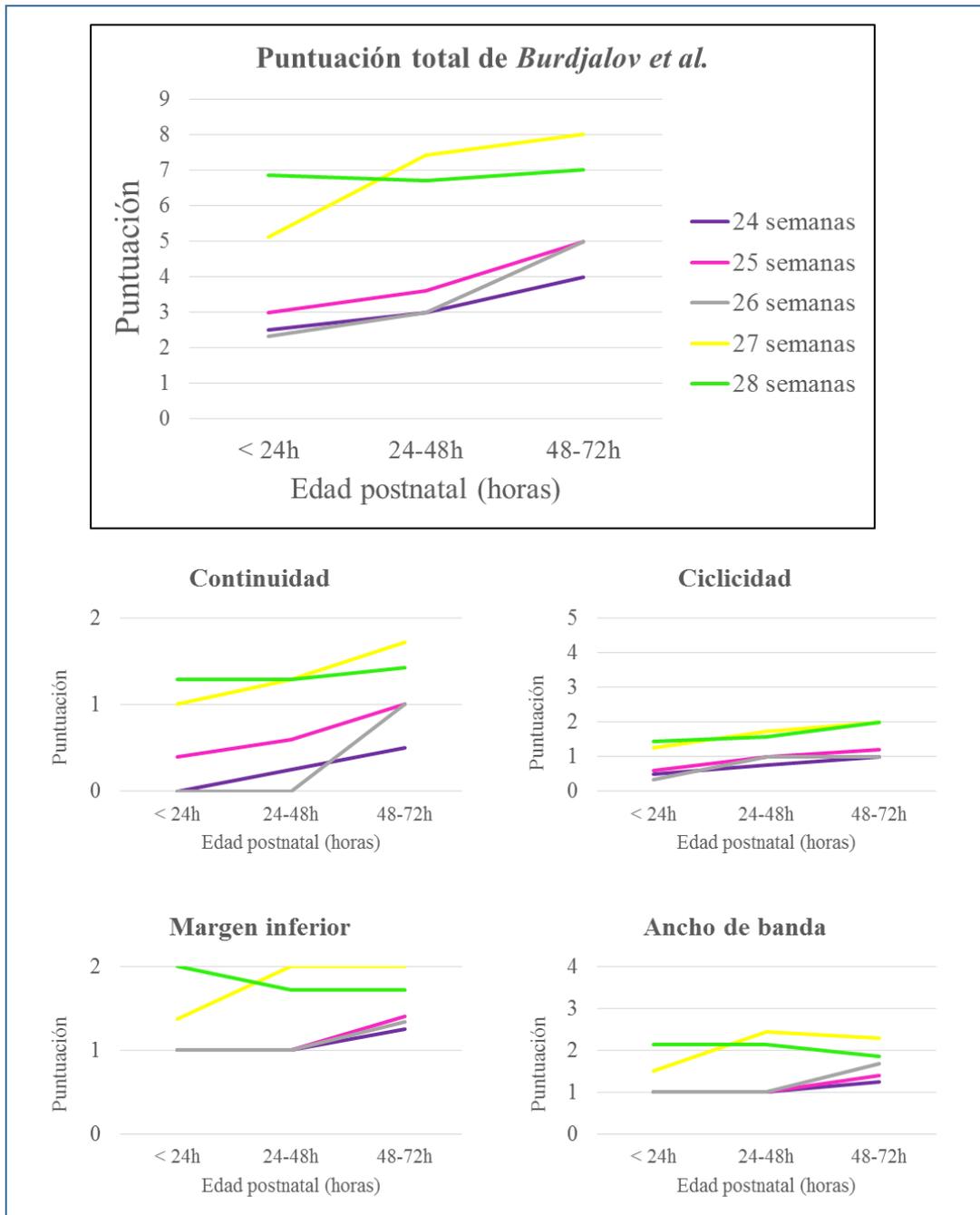
diferentes momentos del estudio se observó que los pacientes con edades gestacionales de 24, 25 y 26 semanas no diferían entre sí y tenían puntuaciones significativamente menores que los pacientes de 27 y 28 semanas ($p=0.001$).

Figura 40. Correlación de la puntuación de Burdjalov et al. y sus variables con la edad gestacional.



Coefficientes de correlación de la puntuación total y sus variables con la edad gestacional entre las 24 y 28s. Los gráficos de dispersión reflejan las puntuaciones superpuestas obtenidas a partir de 78 registros de 28 pacientes. El tamaño de los puntos es mayor a mayor número de observaciones superpuestas. Muestran un aumento de puntuación de la semana 26 a la 27 sin haber aumento de las puntuaciones de la semana 24 a la 26.

Figura 41. Comparación de la puntuación de Burdjalov et al. entre los pacientes sin desenlace adverso agrupados por edad gestacional y su evolución temporal en los primeros 3 días de vida.



Análisis ANOVA de medidas repetidas: efecto de la edad postnatal durante los primeros 3 días de vida y de la edad gestacional sobre la puntuación total y las diferentes variables del mismo.

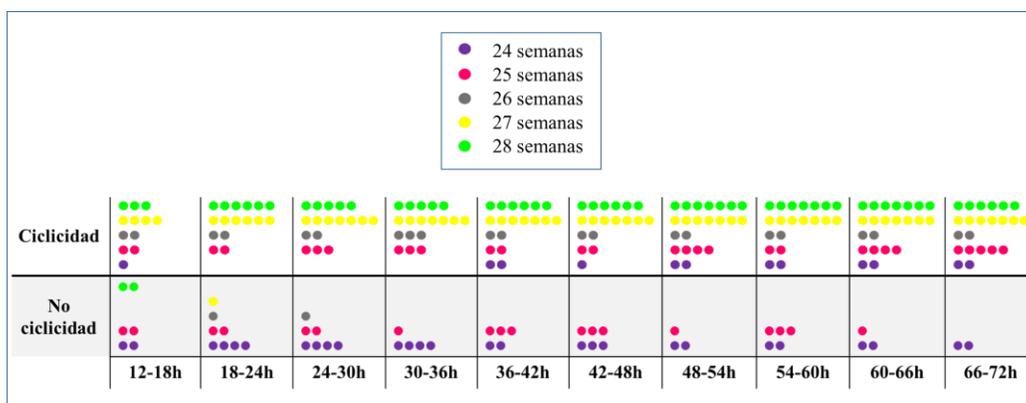
Para la variable de continuidad los pacientes de 24 a 26 semanas puntuaron 0-1, mientras que los pacientes de 27 y 28 semanas puntuaron 1 o 2. En los pacientes de 24 a 26 semanas empezaron a aparecer las primeras ondas de ciclicidad a partir del segundo o tercer día de vida, mientras que ya estaban presentes en todos los pacientes de 27 y 28 semanas desde el primer día de vida. El margen inferior se sitúa más frecuentemente en 3-5 μ V en los pacientes de 24 a 26 semanas, y por encima de 5 μ V en los pacientes de 27 y 28 semanas y asimismo el ancho de banda es muy inmaduro en los pacientes de 24 a 26 semanas e inmaduro en los pacientes de 27 y 28 semanas.

4.5.7. Análisis visual de la ciclicidad

Se analizó la presencia de variaciones sinusoidales en epochs de 6 horas en los 28 pacientes sin desenlace adverso, excluyendo aquellos epochs bajo el efecto de opiáceos.

En los pacientes de 24 y 25 semanas la presencia de ciclicidad no era constante, oscilando a las 24 semanas en torno al 0-50% en las primeras 72 horas de vida y en los pacientes de 25 semanas en torno al 40-100%. Todos los pacientes de 27 y 28 semanas desarrollaron una ciclicidad permanente a partir de las 24 horas de vida y los de 26 semanas a partir de las 36 horas (*figura 42*).

Figura 42. Número de pacientes con ciclicidad en relación al tiempo durante las primeras 72 horas de vida y por grupo de edad gestacional en los pacientes sin desenlace adverso.



Representación de todos los pacientes analizados (cada punto representa un paciente). La ciclicidad estuvo presente de forma regular a partir del 2º día de vida en los pacientes de 27 y 28s.

4.5.8. Análisis descriptivo de los trazados inmaduros por grupos de edad gestacional

En la **tabla 17** resumimos las características de normalidad derivados de los análisis previos. A la luz de los resultados obtenidos en los que de manera consistente se observa un comportamiento muy similar de los pacientes de 24 a 26 semanas, éstos se han agrupado.

Tabla 17. *Parámetros de normalidad aEEG en los niños ≤ 28 semanas de edad gestacional.*

EG (semanas)	Trazados de fondo	Actividad continua (%)	Margen inferior	Variabilidad del trazado	Ciclicidad
24-26	DAV \approx DBV \gg Co	\approx 0-20%	$< 5\mu\text{V}$	++ \approx 10-20 cambios de trazado/6h	+/-
27	DAV $>$ DBV \approx Co	\approx 20-30%	3-5 μV y $> 5\mu\text{V}$	++ \approx 10-20 cambios de trazado/6h	+
28	DAV $>$ Co $>$ DBV	\approx 40%	3-5 μV y $> 5\mu\text{V}$	++ \approx 10-20 cambios de trazado/6h	+

Trazado de fondo dominante por grupo de edad gestacional: a las 24-26 semanas el porcentaje medio de trazado discontinuo de alto voltaje (DAV) y trazado discontinuo de bajo voltaje (DBV) es similar, dominando uno u otro de forma variable, mientras que el porcentaje medio de actividad continua (Co) es muy inferior; a las 27 semanas: el trazado dominante es el DAV mientras que el porcentaje medio de trazado DBV y trazado continuo son similares; a las 28 semanas: el trazado DAV es el trazado dominante y el porcentaje de actividad continua supera al porcentaje de trazado DBV. Voltaje del margen inferior dominante: a las 24-26 semanas se encuentra mayoritariamente por debajo de $5\mu\text{V}$; a las 27 y 28 semanas alterna entre 3- $5\mu\text{V}$ y por encima de $5\mu\text{V}$. La ciclicidad a la 24-26 semanas no está siempre presente.

4.6. Análisis visual de los registros aEEG/cEEG de la fase madurativa: descripción de los trazados madurativos normales

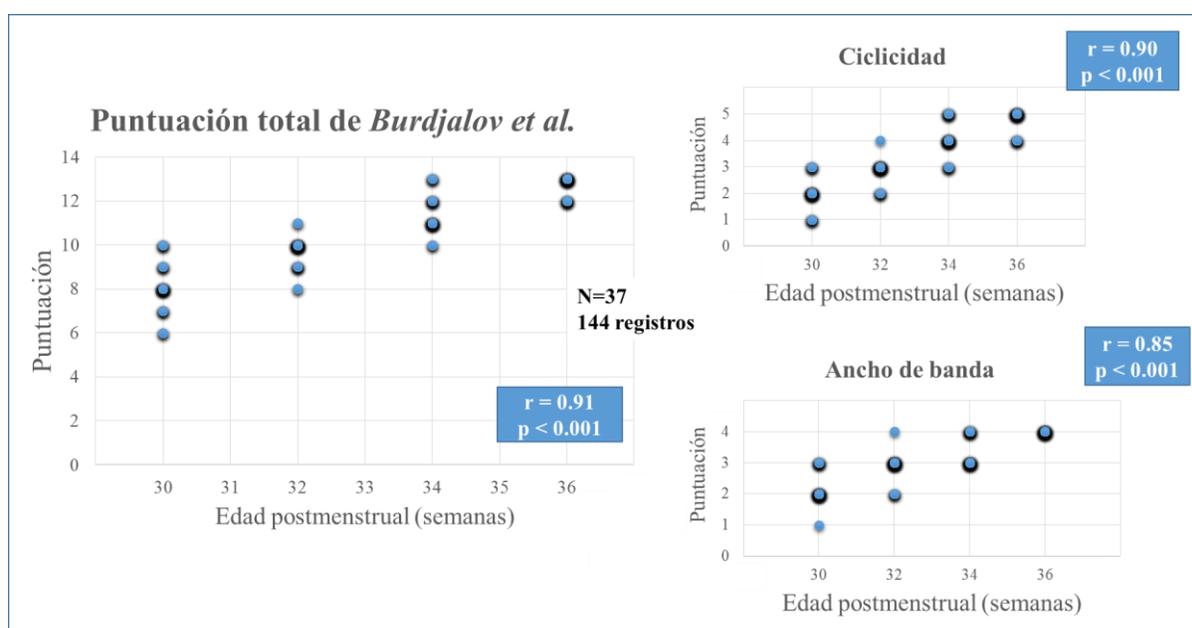
Se analizaron un total de 217 registros de 57 pacientes como se muestra en la **tabla 9** del **apartado 4.1**, de los cuales 144 pertenecían a 37 pacientes sin desenlace adverso precoz ni a los 2-3 años.

4.6.1. Análisis visual según el sistema de puntuación de *Burdjalov et al.*

Ningún paciente tenía en esta fase un trazado patológico según la clasificación de *Hellström-Westas et al.* y se aplicó el sistema de puntuación de *Burdjalov et al.* a todos los registros.

La puntuación mediana en los pacientes sin desenlace adverso fue 8 a las 30 semanas de edad postmenstrual, 10 a las 32 semanas, 11 a las 34 semanas y 13 a las 36 semanas ($p < 0.001$).

Figura 43. Correlación de la puntuación de *Burdjalov et al.* y sus variables con la edad postmenstrual.



Coefficientes de correlación de la puntuación total y las variables ciclicidad y ancho de banda con la edad postmenstrual de la semana 30 a la 36. Los gráficos de dispersión reflejan las puntuaciones superpuestas obtenidas a partir de 144 registros de 37 pacientes. El tamaño de los puntos es mayor a mayor número de observaciones superpuestas. Muestran una progresión franca de las puntuaciones a mayor EPM. No se representan las variables de margen inferior y continuidad ya que la correlación es débil debido a que en la semana 32 ya se alcanza la puntuación máxima para estas dos variables.

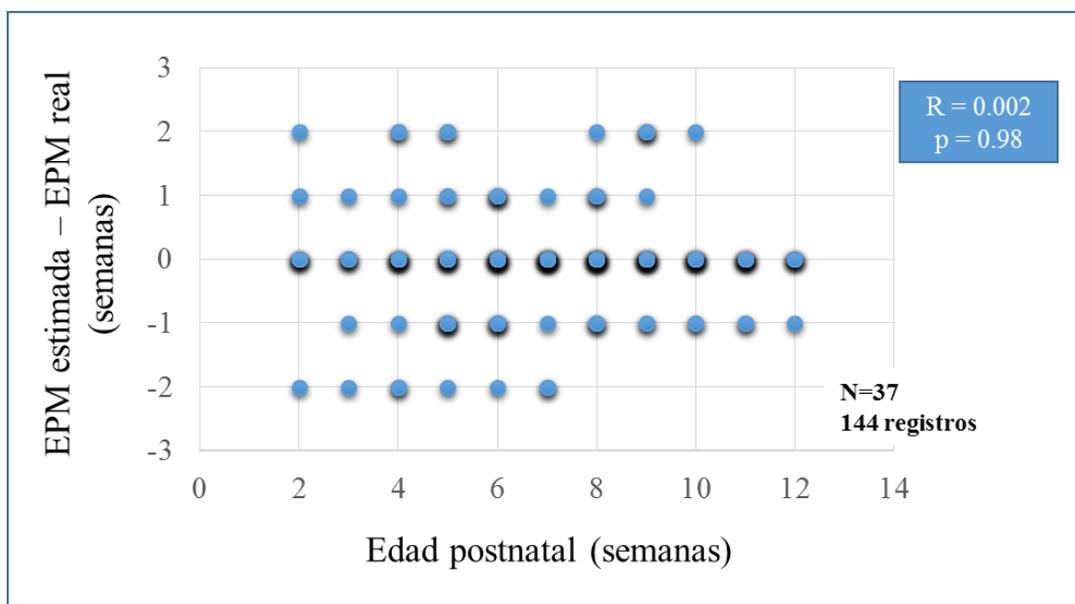
Como se muestra en la *figura 43*, se obtuvo una correlación fuerte entre la edad postmenstrual y la puntuación total ($r=0.91$, $p < 0.001$), la variable de ciclicidad ($r=0.90$, $p < 0.001$) y la de ancho de banda

($r=0.85$, $p<0.001$). Para las variables continuidad y margen inferior la puntuación máxima se alcanza a las 32 semanas de edad postmenstrual.

Posteriormente se hizo un análisis de medidas repetidas ANOVA de las puntuaciones obtenidas en cada EPM por cada grupo de EG que constató que la edad postmenstrual tenía un efecto significativo sobre la puntuación total y sus variables ($p<0.001$), independiente de la edad gestacional.

Para examinar si existe una aceleración extrauterina de la maduración del aEEG se analizó la correlación entre la edad postnatal y la diferencia entre la EPM estimada a partir de la puntuación obtenida y la EPM real. La ausencia de correlación ($r=0.002$, $p=0.98$) entre la edad postnatal y la diferencia entre la EPM estimada y la EPM real, confirma también que no hubo una aceleración o retraso de la maduración a menor edad gestacional (*figura 44*).

Figura 44. Correlación entre la edad postnatal y la diferencia en semanas entre la EPM estimada a partir de la puntuación total de Burdjalov et al. y la EPM real en los pacientes sin desenlace adverso.

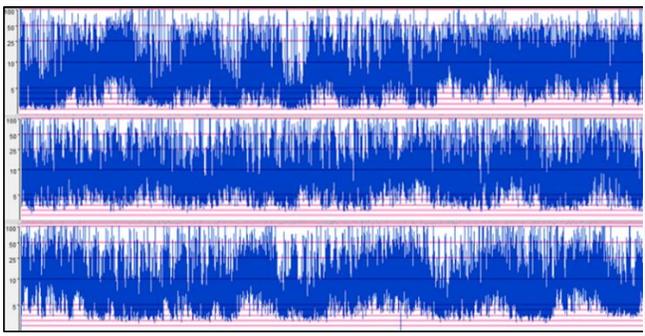
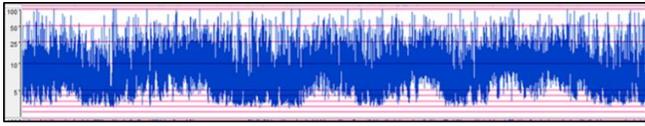
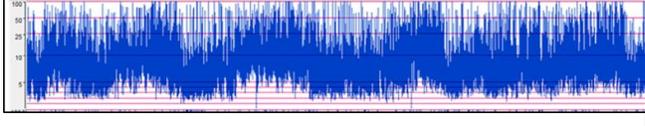
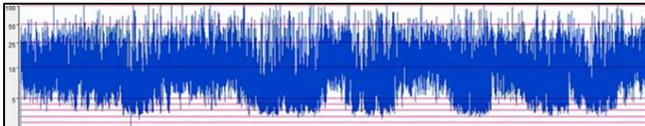
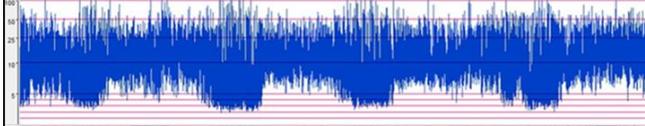
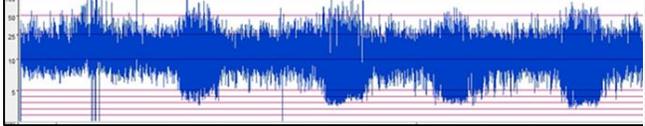
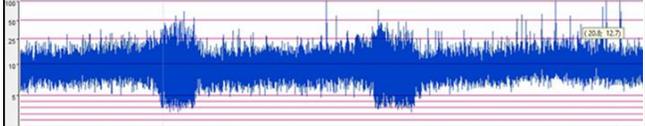


Coefficiente de correlación entre la edad postnatal en semanas y la diferencia entre la EPM estimada y la EPM real. Gráfico de dispersión que refleja las estimaciones superpuestas obtenidas a partir de 144 registros de 37 pacientes. El tamaño de los puntos es mayor a mayor número de observaciones superpuestas. No existe un aumento o descenso de la diferencia a mayor edad postnatal.

4.7. Propuesta de análisis mediante reconocimiento visual de patrones aEEG en la población de niños prematuros desde la semana 24 a la 36 de edad gestacional y/o postmenstrual

En la *tabla 18* se resumen las características del trazado aEEG para cada EG o EPM.

Tabla 18. Análisis visual de los trazados aEEG en la población de prematuros entre las 24 y 36 semanas.

EG (s)	Descripción	Ejemplo
24-26	Banda ancha. Variabilidad en el ancho de banda producida por la alternancia entre patrones DBV y DAV. La presencia de patrón continuo es escasa. MI con variabilidad pero predominantemente $<5\mu\text{V}$. Variaciones sinusoidales de la banda son inconstantes.	
27	Banda ancha. Variabilidad en el ancho de banda producida por la alternancia entre patrones DBV y DAV, y DAV y Co. Trazado dominante DAV. MI con variabilidad entre $3-5\mu\text{V}$ y $>5\mu\text{V}$. Variaciones sinusoidales de la banda presentes casi siempre.	
28	Banda ancha. Variabilidad en el ancho de banda producida por la alternancia entre patrones DAV y Co. Trazado dominante: DAV. MI variabilidad entre $3-5\mu\text{V}$ y $>5\mu\text{V}$. Variaciones sinusoidales de la banda presentes casi siempre.	
30	Banda ancha. Variabilidad en el ancho de banda producida por la alternancia entre patrones DAV y Co. Trazado dominante: Co. Margen inferior alterna $3-5\mu\text{V}$ y $>5\mu\text{V}$. CSV siempre presentes: duración irregular, descenso del MS en los ciclos	
32	Banda estrecha entre ciclos con MI $>5\mu\text{V}$. Trazado dominante: Co. CSV: independientes, siempre presentes, duración regular, margen inferior $<5\mu\text{V}$, margen superior sin variaciones marcadas	
34	Banda estrecha entre ciclos con MI $>5\mu\text{V}$. Trazado dominante: Co. CSV: independientes, siempre presentes, duración regular, MI $3-5\mu\text{V}$, MS se eleva	
36	Banda muy estrecha entre ciclos con MI $>5\mu\text{V}$. Trazado dominante: Co. CSV: menos frecuentes, independientes, siempre presentes, duración regular, muy bien delimitados, MI $3-5\mu\text{V}$, MI asciende desde un poco antes del ciclo	

s: semanas; DBV: discontinuo de bajo voltaje; DAV: discontinuo de alto voltaje; Co: continuo; MI: margen inferior; MS: margen superior; CSV: ciclos sueño-vigilia.

4.8. Análisis de la capacidad predictiva del aEEG de desenlace precoz y de neurodesarrollo a la edad de 2-3 años

Ninguno de los pacientes de 28s de EG monitorizados en las primeras 72 horas de vida presentó un desenlace adverso precoz o a los 2-3 años. Para el análisis de aquellas variables que se modifican con la edad gestacional (continuidad, ciclicidad, maduración) se excluyeron los pacientes de 28s con el objetivo de evitar magnificar las diferencias entre los pacientes con y sin desenlace adverso.

4.8.1. Valor predictivo del trazado de fondo

En la *tabla 15* del *apartado 4.5.1* se han mostrado las características de los pacientes con trazados patológicos en las primeras 72 horas de vida.

La presencia de un trazado patológico en pacientes que no estaban bajo efecto de sedación se asoció a desenlace adverso precoz y a los 2-3 años.

Los índices de precisión diagnóstica del aEEG para desenlace adverso considerando como prueba positiva la presencia de un trazado de fondo patológico en cualquier momento de la monitorización y/o la presencia de crisis según la clasificación de *Hellström-Westas et al.* se muestran en la *tabla 19*.

En la fase de estudio madurativa sólo un paciente, a las 30 semanas de EPM, tuvo un trazado patológico según la clasificación de *Hellström-Westas et al.* No estaba inducido por sedación pero sí coincidió con una inestabilidad cardiorrespiratoria muy significativa y un desequilibrio hidroelectrolítico con hiponatremia grave. Este paciente no presentó alteraciones en las ecografías cerebrales realizadas pero sí tuvo alteraciones graves en el neurodesarrollo a la edad de 2-3 años.

Tabla 19. Índices de precisión diagnóstica y asociación del trazado de base patológico en las primeras 72 horas de vida para desenlace adverso precoz y a los 2-3 años de vida.

Desenlace	Resultado de la prueba diagnóstica	S (IC 95%)	E (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	P	OR (IC 95%)
Adverso precoz N=17	Trazado patológico sin sedación N=7	41.2 (18.4-67)	100 (89.1-100)	100	76.2 (68.2-82.6)	<0.001*	**
	Trazado patológico con o sin sedación N=17	58.8 (32.9-81.5)	78.1 (60-90.7)	58.8 (39.9-75.4)	78.1 (66.2-86.6)	0.013*	5.1 (1.4-18.3)
Adverso a los 2-3 años N=8	Trazado patológico sin sedación N=3	37.5 (8.5-75.5)	100 (87.7-100)	100	84.8 (76.6-90.5)	0.008*	**
	Trazado patológico con o sin sedación N=11	50 (15.7-84.3)	75 (55.1-84.3)	36.4 (18.1-59.5)	84 (71.8-91.5)	0.21	-

La N total de pacientes para el análisis de desenlace precoz fue de 49 y para el análisis de desenlace a los 2-3 años de 36.

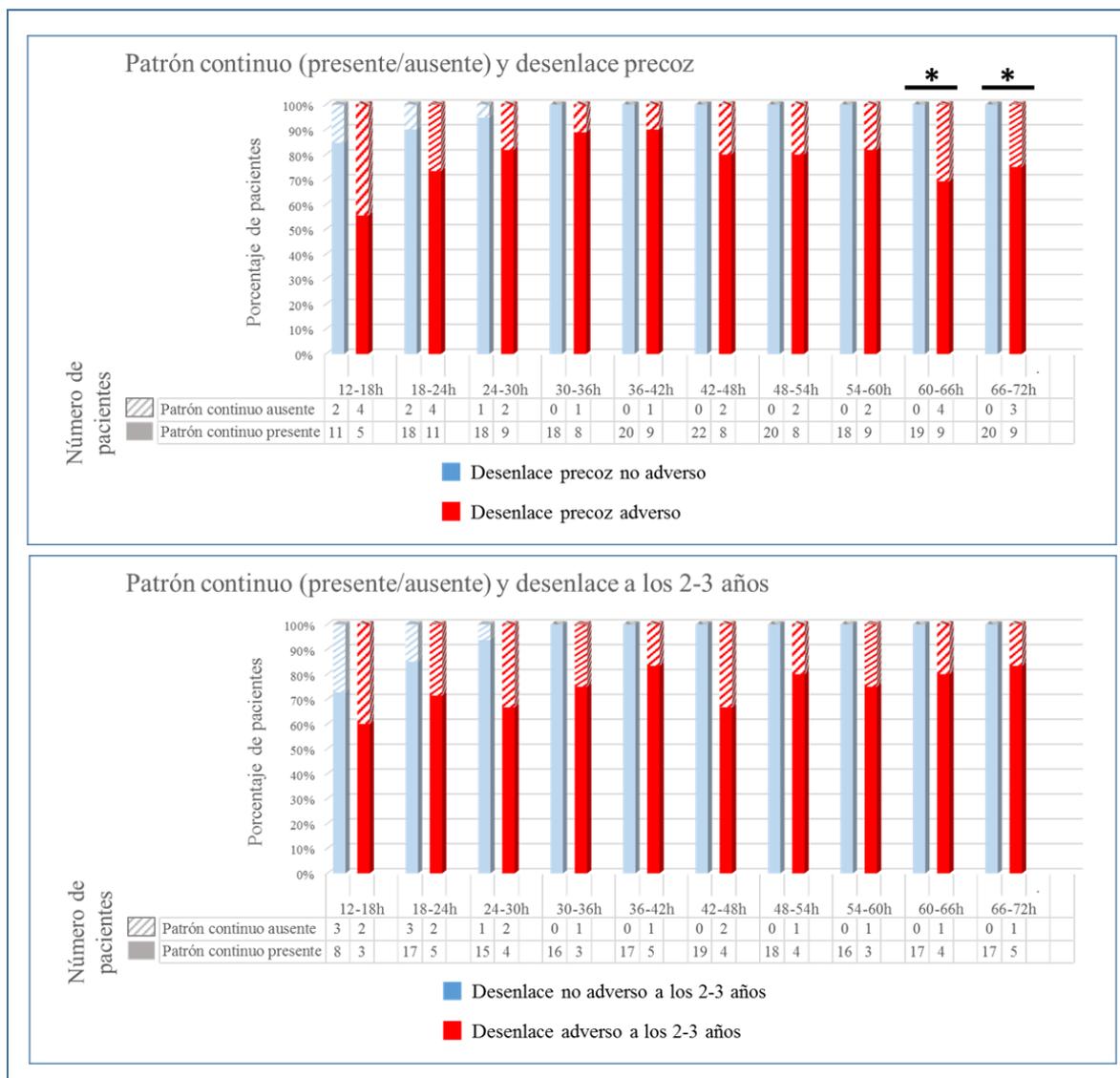
*p<0.05. **No hubo ningún falso positivo, no se puede calcular la OR.

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo.

4.8.2. Valor predictivo de la continuidad/discontinuidad, variabilidad y ciclicidad del trazado

Del análisis del porcentaje de trazado continuo/discontinuo presente en los registros sólo se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la ausencia de continuidad a las 60-72 horas de vida y el desenlace adverso precoz. Este análisis estuvo limitado por el escaso número de pacientes en cada momento del estudio. En la *figura 45* se muestran los pacientes con y sin actividad continua para los diferentes desenlaces.

Figura 45. Presencia o ausencia de patrón continuo según la clasificación de Olischar et al. para cada desenlace (precoz y a los 2-3 años) durante los primeros 3 días de vida.



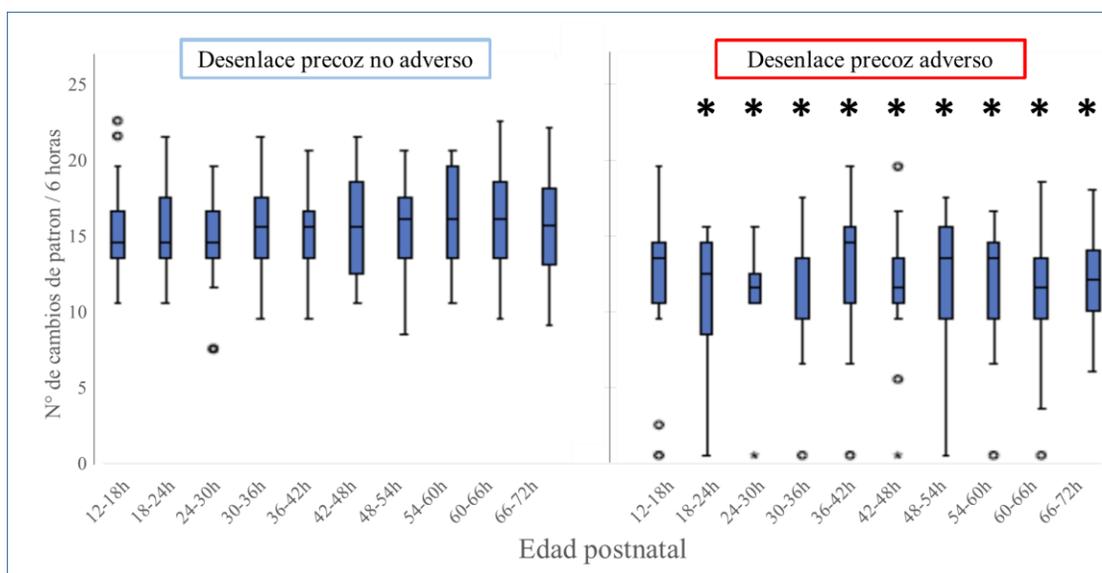
Las tablas bajo los gráficos muestran el número de pacientes con o sin continuidad en cada grupo de desenlace. La barra rayada representa a los pacientes sin actividad continua. El número de pacientes cambia en cada franja de edad postnatal al haber excluido los epochs bajo efecto de sedación.

*La ausencia de actividad continua a las 60-66h ($p=0.019$) y 66-72h ($p=0.044$) de vida se asoció significativamente a desenlace adverso precoz.

En los pacientes con un desenlace precoz adverso se registró una media de 11 ± 4.6 cambios de patrón de aEEG por registro de 6 horas, siendo de 0 en aquellos fragmentos con un trazado de brote supresión. La variabilidad en este grupo fue significativamente menor que en los pacientes con desenlace precoz no adverso que presentaron de media 15 ± 3 cambios de patrón en cada periodo de 6 horas ($p < 0.001$) (figura 46).

La media de cambios de patrón por registro de 6 horas de los pacientes con desenlace adverso a los 2-3 años fue de 14 ± 4 cambios, sin encontrarse diferencias significativas con el resto de pacientes que de media presentaron 14 ± 3 cambios en cada registro de 6 horas.

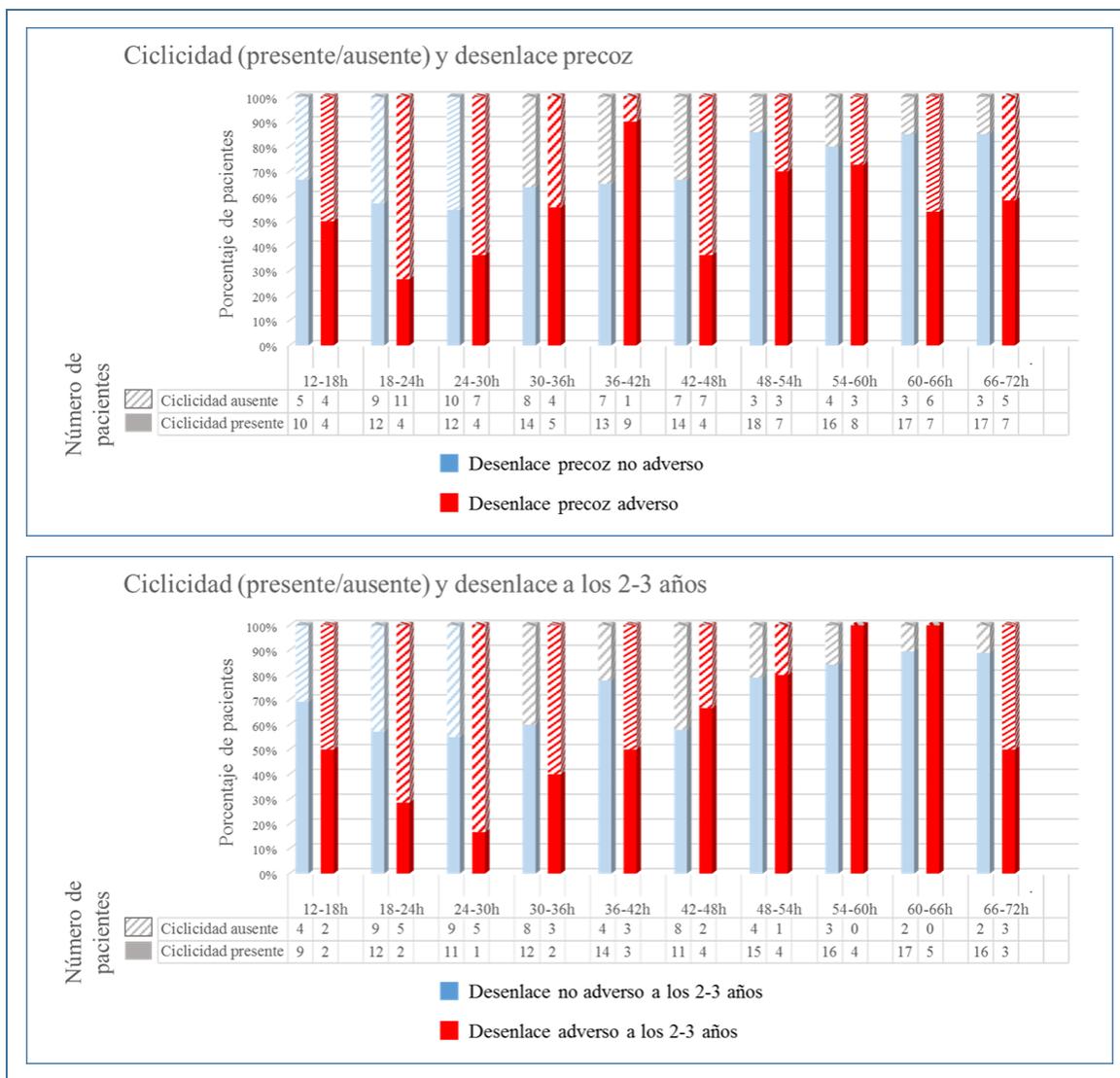
Figura 46. Comparación de la variabilidad del trazado de fondo medida como número de cambios de patrón y de la variabilidad intragrupo entre los pacientes con y sin desenlace adverso precoz.



* La media de la variabilidad medida como número de cambios de patrón del trazado de fondo fue significativamente menor en los pacientes con desenlace adverso a corto plazo en todos los momentos analizados a partir de las 18 horas de vida ($p < 0.04$). Los boxplots muestran la variabilidad dentro de cada grupo de pacientes

La presencia de ciclicidad en los primeros días de vida no se asoció al desenlace precoz ni al desenlace a los 2-3 años (*figura 47*).

Figura 47. Número y porcentaje de pacientes con presencia o ausencia de ciclicidad en relación al tiempo en las primeras 72 horas de vida según el desenlace precoz y a los 2-3 años.



Las tablas bajo los gráficos muestran el número de pacientes con o sin ciclicidad en cada grupo de desenlace (adverso y no adverso). La barra rayada representa a los pacientes sin ciclicidad. El número de pacientes cambia en cada franja de edad postnatal al haber excluido los epochs bajo efecto de sedación.

4.8.3. Valor predictivo de la maduración del aEEG

Con el objeto de conocer el valor predictivo de la maduración del aEEG en los primeros 3 días de vida para el desenlace precoz y el desenlace a los 2-3 años, se realizó un análisis de medidas repetidas ANOVA de las puntuaciones del sistema de *Burdjalov et al.* obtenidas cada día en los pacientes con y sin desenlace adverso precoz y con y sin desenlace adverso a los 2-3 años. Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas con los pacientes con desenlace adverso precoz ($p=0.005$) que se debieron a los pacientes con trazado de brote supresión sin sedación. Al igual que los pacientes con desenlace no adverso, la edad postnatal tuvo un efecto significativo sobre la puntuación en los pacientes con desenlace adverso tanto precoz como a los 2-3 años, siendo a mayor edad postnatal mayor la puntuación obtenida ($p<0.001$).

En la *figura 48* se representan las puntuaciones totales obtenidas en los primeros 3 días de vida en los pacientes sin desenlace adverso, los pacientes con desenlace adverso precoz y los pacientes con desenlace adverso a los 2-3 años.

Figura 49. Puntuaciones totales y de la variable de ciclicidad del sistema de puntuación de Burdjalov et al. obtenidas a las 30, 32, 34 y 36 semanas de edad postmenstrual en los pacientes con y sin desenlace adverso a los 2-3 años.

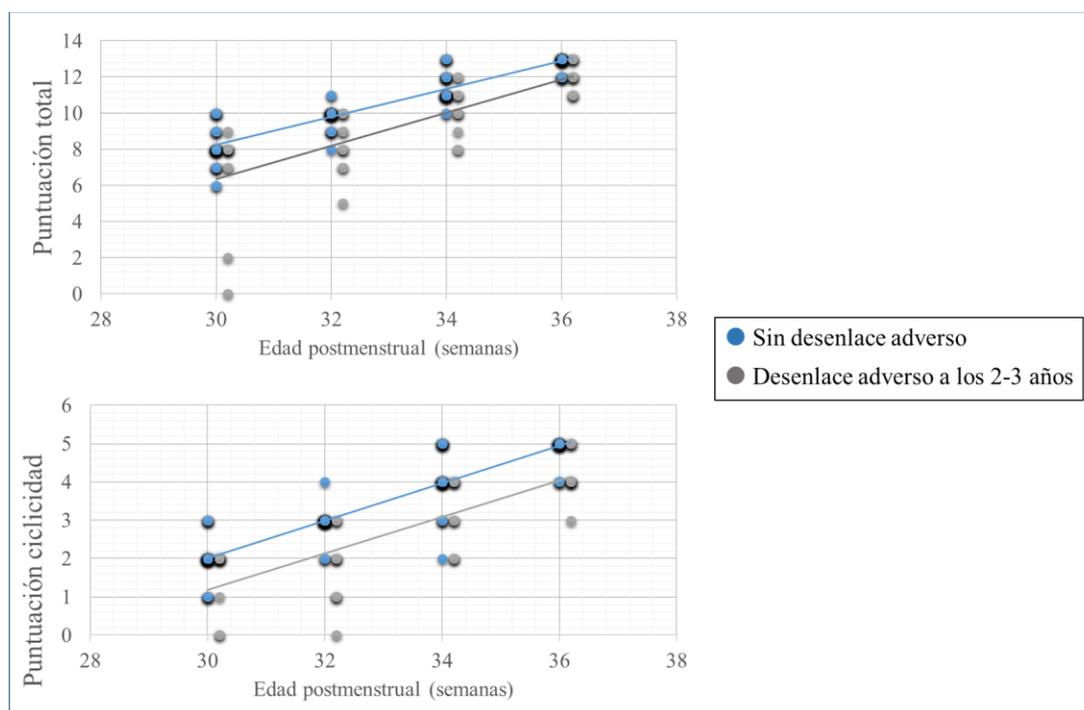


Diagrama de dispersión comparando las puntuaciones obtenidas en los aEEGs seriados por los pacientes con (puntos y líneas grises, N=11) y sin (puntos y líneas azules, N=40) desenlace adverso a los 2-3 años. Las puntuaciones se han desplazado ligeramente para evitar superposición entre grupos. El tamaño de los puntos es mayor a mayor número de observaciones superpuestas de un mismo grupo. La puntuación aumenta con la EPM en ambos grupos pero es significativamente menor en los pacientes con desenlace adverso.

Para estimar el retraso madurativo en los pacientes con desenlace adverso a los 2-3 años se calculó la diferencia entre la EPM estimada a partir de la puntuación obtenida y la EPM real. En la *figura 50* se muestra el retraso madurativo en los pacientes con desenlace adverso a los 2-3 años, que de media fue de 1-2 semanas respecto a su EPM real y respecto a los pacientes sin desenlace adverso.

Figura 50. Diferencia entre la edad postmenstrual estimada a partir de la puntuación obtenida y la edad postmenstrual real en los pacientes con y sin desenlace adverso a los 2-3 años.

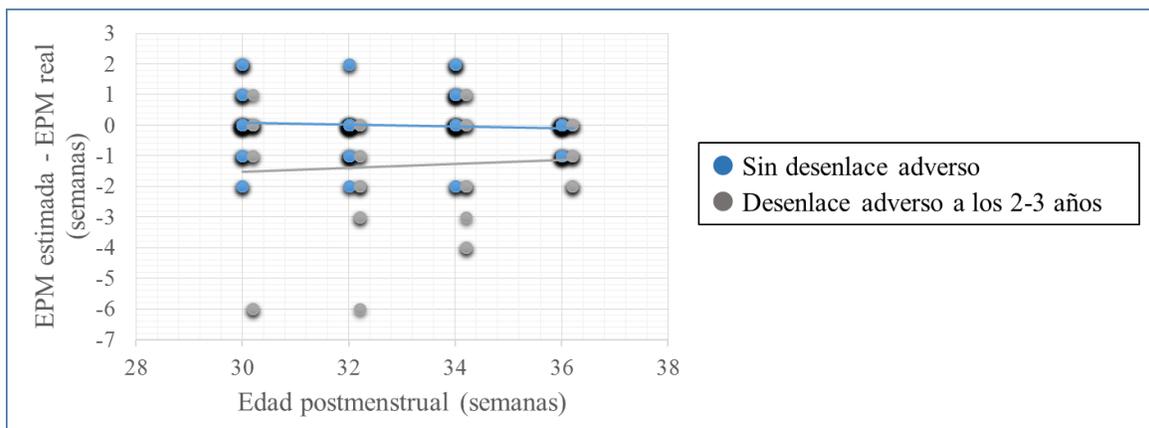


Diagrama de dispersión de la diferencia entre la edad postmenstrual estimada por la puntuación obtenida y la edad postmenstrual real de cada paciente y para cada edad postmenstrual en los pacientes con (puntos y línea grises, N=11) y sin (puntos y línea azules, N=40) desenlace adverso a los 2-3 años. Las puntuaciones se han desplazado ligeramente para evitar superposición entre grupos. El tamaño de los puntos es mayor a mayor número de observaciones superpuestas de un mismo grupo.

Los retrasos madurativos de ≥ 2 semanas a las 32, 34 y 36 semanas de EPM se asociaron a desenlace adverso a los 2-3 años. En las *tabla 20* y *tabla 21* se muestran los puntos de corte del sistema de puntuación de *Burdjalov et al.* para la puntuación total y para la variable ciclicidad con mejores índices de precisión diagnóstica para desenlace adverso a los 2-3 años. Como se muestra en las curvas ROC (*figura 51*) la mayor precisión diagnóstica se obtuvo en la semana 32 de EPM y para la variable de ciclicidad sobre la puntuación total.

Tabla 20. Índices de precisión diagnóstica y asociación de la puntuación total de Burdjalov et al. en las diferentes edades postmenstruales para desenlace adverso a los 2-3 años.

EPM (semanas)	Score total	S (IC 95%)	E (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	<i>p</i>	OR (IC 95%)
32	≤ 8	54.5 (23.4-83.2)	97.5 (86.8-99.9)	85.7 (44.6-97.8)	88.7 (80.3-93.7)	p<0.001*	46.8 (4.6-472)
34	≤ 10	54.5 (23.4-83.2)	90 (76.3-97.2)	60 (83.8-61.4)	87.8 (78.9-93.2)	p=0.003*	10.8 (2.2-52)
36	≤ 11	27.3 (6-61)	97.5 (86.8-99.9)	75 (25.6-96)	83 (69.1-91.6)	p=0.027*	14.6 (1.3-159)

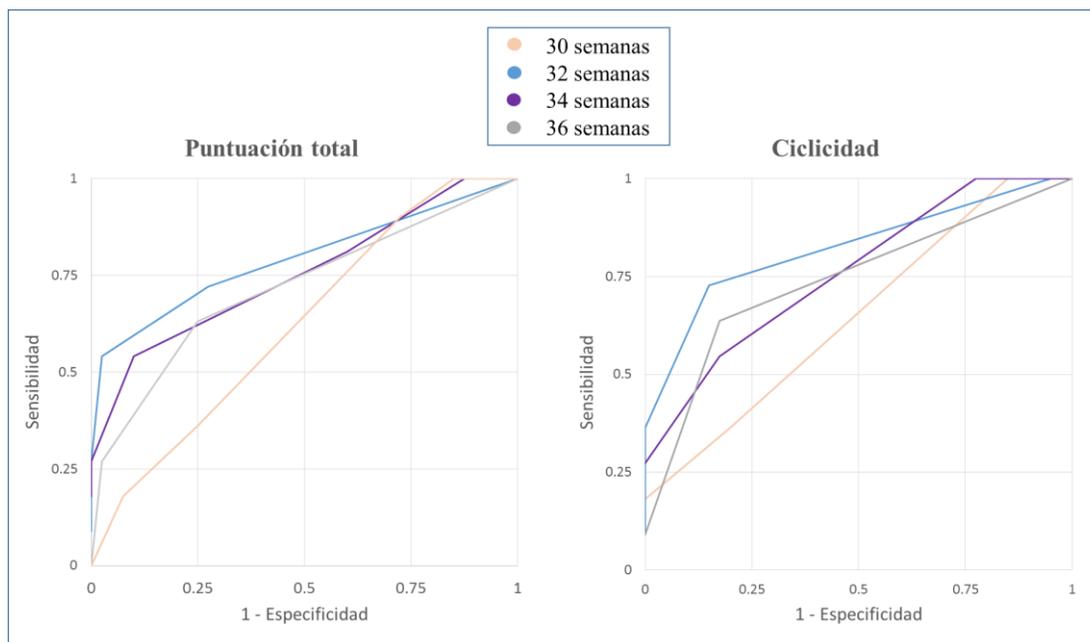
Índices de precisión diagnóstica para los puntos de corte que equivaldrían a una edad postmenstrual (EPM) estimada ≤ 2 semanas a la real. S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza. *p<0.05.

Tabla 21. Índices de precisión diagnóstica y asociación de la variable ciclicidad del sistema de puntuación de Burdjalov et al. en las diferentes edades postmenstruales para desenlace adverso a los 2-3 años.

EPM (semanas)	Score ciclos	S (IC 95%)	E (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	<i>p</i>	OR (IC 95%)
32	≤ 2	72.7 (39-93.9)	85 (70.2-94.3)	57.1 (36.9-75.2)	91.9 (81-96.8)	p<0.001*	15.1 (3.1-73.7)
34	≤ 3	54.5 (23.4-83.2)	82.5 (67.2-92.6)	46.1 (26.6-67)	86.4 (77.3-92.8)	p=0.020*	5.6 (1.3-23.9)
36	≤ 4	63.6 (30.8-89)	82.5 (67.2-92.6)	50 (30.8-69.2)	89.2 (78.8-94.8)	p=0.005*	8.2 (1.9-36)

Índices de precisión diagnóstica para los puntos de corte que equivaldrían a una edad postmenstrual (EPM) estimada ≤ 2 semanas a la real. S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza. *p<0.05.

Figura 51. Curvas ROC de la puntuación total y de la variable ciclicidad del sistema de puntuación de Burdjalov et al. para desenlace adverso a los 2-3 años.



Curvas ROC de las puntuaciones totales y de la variable ciclicidad obtenidas para cada edad postmenstrual. En ambas curvas la puntuación en la semana 32 (línea azul) tiene mayor área bajo la curva. Las curvas de la variable ciclicidad tienen mayor área bajo la curva (ABC).

ABC e IC 95% de la puntuación total en cada EG: 30s: 0.63 (0.45-0.81); 32s: 0.8 (0.63-0.97); 34s: 0.76 (0.58-0.93); 36s: 0.72 (0.53-0.9). ABC e IC 95% de la puntuación de ciclicidad en cada EG: 30s: 0.65 (0.46-0.83); 32s: 0.82 (0.66-0.98); 34s: 0.76 (0.6-0.92); 36s: 0.74 (0.55-0.92).

5. Discusión

5. DISCUSIÓN

Este estudio prospectivo realizado en una cohorte de niños prematuros con edad gestacional entre las 24 y 28 semanas proporciona un análisis integral del trazado aEEG obtenido desde las primeras horas de vida y de forma longitudinal durante la etapa postnatal hasta las 36 semanas de EPM.

Los resultados muestran que el trazado dominante en la población de prematuros extremos es el patrón discontinuo, y que a mayor edad gestacional esta actividad discontinua disminuye, aumentando de forma progresiva el porcentaje de actividad continua presente en los registros. Encontramos además que los trazados presentan una gran variabilidad en todas las edades gestacionales analizadas, reflejado como la presencia de una alternancia entre patrones discontinuos de alto y bajo voltaje, y el patrón continuo. Un hallazgo relevante en nuestro estudio es el efecto que tiene la sedación con opiáceos sobre la función cerebral de los niños prematuros, produciendo una depresión de los trazados y una pérdida de la variabilidad, efecto que es independiente de la lesión cerebral y del desenlace final. Analizamos también el valor del aEEG como herramienta de precisión diagnóstica en la identificación de la lesión cerebral y su valor predictivo de neurodesarrollo adverso. Nuestros resultados indican que el aEEG es una herramienta de estudio poco sensible pero específica para detectar lesión cerebral y un desenlace adverso a la edad de 2-3 años. La presencia de un trazado de brote supresión en pacientes que no estén bajo efecto de sedación con opiáceos tiene un valor predictivo elevado de desenlace adverso.

5.1 Características de la población y grupos de estudio

Se reclutaron un total de 69 pacientes durante el periodo de 2 años de estudio que representa el 55.6% de los recién nacidos prematuros ≤ 28 semanas nacidos en nuestro centro o que fueron trasladados desde otro hospital en las primeras 24 horas de vida. El motivo principal de no reclutamiento fue la no disponibilidad de MFC y/o investigador. En 4 pacientes el consentimiento para entrar en el estudio fue

denegado. En la fase precoz del estudio no se incluyeron los partos múltiples por disponer sólo de 1 monitor para realizar el estudio. Tras 6 meses de iniciar el estudio, debido al problema de reclutamiento en las primeras 24 horas por la no disponibilidad de MFC y el elevado número de partos múltiples, y dado que las dos fases del estudio son independientes, se inició el reclutamiento para la fase madurativa de los niños que no habían sido reclutados en la fase precoz. Aunque consideramos que se trata de una pérdida considerable en la tasa de reclutamiento, los pacientes incluidos en el estudio de monitorización aEEG/cEEG no difirieron de los pacientes no incluidos en cuanto a características generales, perinatales y de morbilidad precoz. Además, la inclusión nunca se hizo por criterios clínicos ni de gravedad sino en función de la disponibilidad o no de investigador y/o equipo de MFC. Por todo ello consideramos a nuestra población representativa de la población actual que ingresa en nuestra unidad de cuidados intensivos. Sí encontramos diferencias en la morbilidad tardía entre los supervivientes, siendo la prevalencia de DBP moderada-grave y ductus arterioso que requirió tratamiento significativamente mayor en los pacientes incluidos en el estudio. Este hallazgo consideramos que no afecta a los objetivos de este estudio y, además, dado que ambas patologías se han asociado a mayor morbilidad neurológica posterior, consideramos que reclutamos por tanto pacientes con mayor riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo mejorando la capacidad de testar el rendimiento diagnóstico del aEEG.

La presencia de lesión cerebral moderada-grave tampoco difirió de los pacientes no reclutados. Los estudios encaminados a buscar asociaciones entre aEEG y desenlace estuvieron limitados por el bajo número de pacientes que presentaron lesión cerebral moderada-grave en nuestro estudio.

La mortalidad entre los pacientes reclutados en la fase precoz fue similar a la mortalidad de la población no incluida en el estudio. De los 6 pacientes fallecidos, 2 tuvieron lesión cerebral moderada-grave, 1 encefalopatía hipóxico-isquémica grave, y 3 fallecieron en contexto de inestabilidad hemodinámica.

Dado el escaso número de pacientes fallecidos y/o con lesión cerebral moderada-grave se agruparon ambos en la definición de desenlace precoz adverso.

El seguimiento de esta cohorte coincidió en el tiempo con una situación de pandemia universal (COVID-19) que provocó el retraso en algunos pacientes de las evaluaciones del neurodesarrollo y la necesidad de sustituir en algunos la evaluación mediante la escala del desarrollo infantil de Bayley por el test de cribado Developmental Profile. Se categorizó el desenlace adverso a la edad de 2-3 años en la presencia o ausencia de alteraciones graves del neurodesarrollo. La pérdida en el seguimiento a los 2-3 años fue baja (11.2%). De los niños sin seguimiento 2 tenían lesión moderada-grave diagnosticada por USC. Un 60% de los niños con alteraciones graves del neurodesarrollo no presentó alteraciones moderadas-graves en las ecografías cerebrales.

5.2. Fortalezas y debilidades de los sistemas de clasificación del trazado aEEG

Analizamos el trazado aEEG según 3 sistemas de análisis y clasificación de trazados publicados en la literatura: la identificación de trazados patológicos se hizo según clasificación de reconocimiento visual de patrones de Hellström-Westas et al. (205), para el análisis de la continuidad/discontinuidad y la ciclicidad la clasificación de patrones de Olischar et al. (210), y para el análisis de las características madurativas de los trazados, el sistema de puntuación de Burdjalov et al (202). A continuación analizamos las fortalezas y debilidades de los diferentes métodos utilizados.

➤ **Clasificación de reconocimiento visual de patrones de Hellström-Westas et al. (205)**

Ésta es la clasificación más utilizada en la literatura para la identificación de los trazados patológicos en los niños prematuros y para determinar la presencia de los ciclos sueño vigilia. Sin embargo, no aporta una descripción visual ni de los trazados discontinuos normales ni de las características de la ciclicidad y/o ciclos sueño vigilia presentes en la población de niños más inmaduros. Es, sin duda, la

clasificación más útil para los niños con una actividad cerebral suprimida independientemente de su edad gestacional, pero la menos útil para valorar los patrones aEEG de normalidad a edades gestacionales tempranas.

En nuestra cohorte identificamos todos los trazados descritos por Hellström-Westas et al. excepto el trazado de bajo voltaje. Otros autores lo han reportado en cohortes de niños prematuros < 32 semanas de gestación (243,266,268). Podría deberse al reducido tamaño de nuestra cohorte, pero en los niños prematuros menores de 28 semanas, dadas las características electroencefalográficas de su actividad cerebral normal, parece lógico no encontrar este tipo de trazado. Aunque la atenuación del voltaje es una de las alteraciones descritas en la fase aguda en el EEG de niños prematuros (161,164), el trazado de fondo a estas edades es discontinuo con intervalos interbrote de 45 a 60 segundos de duración según la edad gestacional, y cualquier insulto al SNC provocará una atenuación no sólo de los brotes sino también del IBI dando lugar a un trazado en el aEEG de brote supresión. Si bien, Magalhães et al. (268) reportaron un niño de 24 semanas de EG con dicho trazado el primer día de vida, contradiciendo esta teoría.

➤ **Clasificación de patrones de Olischar et al. (210)**

La gran aportación de Olischar et al.(210) es la caracterización de los dos tipos de trazado discontinuo que presentan los niños prematuros extremos, cuya diferencia la determina el voltaje del margen inferior. Sin embargo, los frecuentes artefactos en los registros de esta población que elevan con frecuencia el margen inferior de la banda, dificulta en muchas ocasiones distinguir entre los dos tipos de trazados discontinuos. Así, al aplicarlo, con frecuencia tuvimos que recurrir al reconocimiento visual de cada patrón debido a la presencia de artefactos que elevaban el voltaje del margen inferior. La aplicación de este método es, a su vez, tediosa. Olischar et al. (210) establecieron valores de referencia a partir de registros de 230 minutos de duración media. Otros autores lo han utilizado también en registros cortos (266,270). Su aplicación en monitorizaciones prolongadas como la nuestra con una media de 2100 minutos

por paciente resulta inviable en la práctica clínica. Tras haber analizado con detalle los registros de nuestra población, creemos que simplificando su aplicación a un reconocimiento visual de la alternancia presente entre los dos patrones discontinuos y el patrón de continuidad se pueden clasificar los trazados de la población de prematuros más extremos.

➤ **Sistema de puntuación de la maduración aEEG de Burdjalov et al. (202)**

Este sistema de puntuación aporta la mejor caracterización de la ciclicidad en función de la edad gestacional y/o postmenstrual de las reportadas en la literatura, si bien las definiciones resultan algo confusas y no es infrecuente tener que recurrir al reconocimiento visual de los patrones utilizando los ejemplos que muestran para cada variable en este sistema de clasificación. Utiliza una definición de continuidad ambigua y diferente a la tan extendida clasificación de Hellström-Westas et al (205) y a la adaptación que hacen de ésta Olischar et al. (210). Basan la definición de continuidad en la densidad de la banda. Los intervalos interbrote muy prolongados interrumpen la densidad de la banda aEEG. A partir de la semana 29-30 de EG o EPM el trazado es discontinuo pero los IBI se acortan a menos de 20-30 segundos y no se ven interrupciones de la banda aEEG, por lo que a esta edad se alcanza ya la puntuación máxima de continuidad. La clasificación de Hellström-Westas et al. (205) sin embargo, clasifica la continuidad en función del ancho de banda y del voltaje del margen inferior, de manera que aunque se acorte la duración de los intervalos interbrote, la mínima amplitud de la banda de aEEG sigue dependiendo del voltaje de la actividad eléctrica de los intervalos interbrote. Debido a esta discrepancia algunos autores (243,266) han optado por utilizar en sus estudios las diferentes variables del sistema de puntuación de Burdjalov et al. (202) a excepción de la variable de continuidad y emplear en su defecto la clasificación de Hellström-Westas et al (205) o bien la adaptación de la misma de Olischar et al. (210).

5.3. Análisis del trazado aEEG en la población de estudio durante la fase precoz.

5.3.1. Hallazgos de alteraciones electroencefalográficas: trazado de fondo patológico y crisis

5.3.1.1. Trazado de fondo patológico

Un total de 49 recién nacidos prematuros fueron monitorizados de forma continua durante las primeras 72 horas de vida, siendo la edad media al inicio del registro de 13 horas (± 5.7). Encontramos que el trazado discontinuo fue el patrón dominante en el 80% de los pacientes. 17 (34.7%) pacientes presentaron en algún momento del periodo de estudio un trazado patológico (brote supresión o inactivo), en 10 de ellos el trazado de brote supresión estuvo presente en más del 50% de la duración del registro. Los trazados patológicos se encontraron asociados al uso de sedación, a la presencia de lesión cerebral y/o fallecimiento y al desenlace adverso a los 2-3 años.

En nuestro estudio, en el análisis multivariable realizado, el uso de sedación demostró ser el único factor perinatal asociado de manera independiente a la presencia de un trazado patológico. De los 10 pacientes con trazado dominante de brote supresión, 8 recibieron perfusión de opiáceos durante más del 50% de la duración del registro, de ahí que no podamos determinar la prevalencia real de los trazados patológicos en nuestra población de estudio. Resulta difícil comparar este hallazgo con otras cohortes dadas las diferencias en la metodología utilizada y heterogeneidad de las poblaciones estudiadas (edad gestacional de los pacientes incluidos, momento y duración de la monitorización y la clasificación de trazados patológicos utilizada). Wikström et al. (249) llevaron a cabo el único estudio que monitoriza mediante aEEG continuo durante las primeras 72 horas de vida a 49 niños ≤ 30 semanas y, reportaron la presencia de un trazado de brote supresión en algún momento del periodo de estudio en un 58.5% de los niños menores de 28 semanas. Igualmente hasta un 61% de sus pacientes recibieron bolos y/o perfusión de morfina en algún momento del registro.

De los 10 pacientes con HMG-HIV grado 3 y/o IHPV, 6 (60%) presentaron un trazado patológico, en consonancia con el 43-78% reportado por otros grupos (264,266,267). Sin embargo, el uso de sedación en 3 de los 6 pacientes con HMG-HIV3/IHPV impide establecer si la causa del trazado patológico estuvo asociado a la lesión cerebral o a la medicación sedante. En 4 pacientes no se registró un trazado de fondo patológico, habiéndose diagnosticado la lesión cerebral en las primeras 48 horas de vida en 3 de ellos. Bowen et al. (246) reportaron, en una cohorte similar de niños prematuros < 29 semanas, trazados de brote supresión en un 33% de los niños con HMG-HIV3/IHPV y/o fallecidos, cifra muy inferior a lo observado en nuestra cohorte. Si bien no hace una monitorización continua sino fraccionada en 3 registros de 2 horas en las primeras 48 horas de vida y el uso de sedación fue muy inferior en su cohorte, 4.6% vs 34.7% en nuestra población. El 55% de los pacientes de nuestra cohorte que posteriormente desarrollaron lesión de sustancia blanca presentaron un trazado patológico, uno de ellos con crisis, estando de nuevo el 40% (2/5) bajo el efecto de sedación. Song et al.(267) reportaron una prevalencia similar, 65.6%, en pacientes con LSB.

Los trazados patológicos que identificamos en pacientes que no estaban bajo los efectos de la sedación ocurrieron todos en niños que fallecieron o tuvieron lesión cerebral y un desenlace adverso a los 2-3 años. 41% de los niños con desenlace adverso precoz y el 50% de niños con desenlace adverso a los 2-3 años tuvieron un trazado discontinuo acorde a su edad gestacional.

El trazado aEEG utilizando la clasificación de trazados patológicos de Hellström-Westas et al. (205) demostró ser, en nuestra cohorte, una prueba poco sensible para el desenlace adverso precoz (lesión cerebral moderada-grave y/o fallecimiento precoz) (S 41%) y para el desenlace adverso a los 2-3 años (S 37%). Independientemente de si el trazado patológico se registró bajo efecto de sedación o no, el VPN del aEEG fue de 75% para el desenlace adverso precoz y 84% para el desenlace adverso a los 2-3 años.

La sensibilidad y especificidad del aEEG para desenlace precoz que obtuvimos son similares a los reportados por Chalak et al. (264) en una población de niños prematuros extremos monitorizados durante

el procedimiento de administración de surfactante en las primeras 48 horas de vida. Sin embargo, discrepan considerablemente de la elevada sensibilidad reportada por Soubasi et al. (266) del 89% y Magalhães et al. (268) que reportó una sensibilidad del 100%. La alta sensibilidad encontrada en el estudio de Soubasi et al. en una cohorte de 115 niños de 25 a 32 semanas, creemos que puede estar justificada porque analiza conjuntamente no sólo los trazados patológicos según la clasificación de Hellström-Westas et al. (205) sino también los trazados con un patrón dominante discontinuo de bajo voltaje, que fue el trazado dominante más frecuente en los niños con lesión cerebral moderada-grave de su cohorte. En la cohorte de Magalhães et al. (268) de 70 pacientes con una edad gestacional media de 30 semanas, la prevalencia de lesión cerebral moderada-grave fue muy baja (8.5%) pero los 3 pacientes \leq 28 semanas que presentaron lesiones cerebrales moderadas-graves tuvieron un trazado brote supresión o de bajo voltaje en registros de 12 horas realizados en las primeras 48 horas de vida.

Los 3 supervivientes que tuvieron un trazado patológico sin sedación en nuestra cohorte presentaron un desenlace adverso a los 2-3 años. Otros estudios han demostrado igualmente la asociación de trazados patológicos precoces con alteraciones en el neurodesarrollo a los 2-3 años (191,249,267). Hellström-Westas et al. (191) reportaron una baja sensibilidad y elevada especificidad y VPP para el trazado inactivo. Wikström et al. (249) con una prevalencia de lesión cerebral moderada-grave similar a la nuestra reportaron una sensibilidad (89%) y un VPN (91%) muy elevados respecto a nuestros hallazgos, si bien, aunque definieron desenlace adverso a los 2 años como nosotros, incluyeron también el fallecimiento en el periodo neonatal en la variable.

Basándonos en nuestros resultados, y teniendo en cuenta el número reducido de pacientes con trazado patológico sin sedación (sólo 7), el aEEG precoz en los primeros días de vida tiene la capacidad de alertar sobre la presencia de lesión cerebral moderada-grave y sobre el riesgo de alteraciones graves en el neurodesarrollo a los 2-3 años en los supervivientes al periodo neonatal.

5.3.1.2. Efecto de la sedación sobre el trazado de fondo

Encontramos en nuestra cohorte de estudio que el tratamiento con opiáceos produce una depresión significativa de la actividad eléctrica cerebral, afectando al 86% de los pacientes tratados con opiáceos, y este hallazgo fue independiente de la presencia o no de lesión cerebral y del desenlace final. Bell et al. encontraron que la morfina en los niños menores de 32 semanas provoca una marcada supresión de la actividad cerebral, mayor a menor edad gestacional, alargando significativamente los intervalos interbrote y disminuyendo los brotes de actividad cerebral en las 5-6 horas siguientes a su administración en bolo, efecto independiente de la dosis (256). Nguyen et al. encontraron los mismos hallazgos con el sufentanilo en bolos y/o perfusión continua, y reportaron que tras la retirada de la perfusión continua se restauraba la actividad cerebral normal pero no especificaron en cuanto tiempo (257). Esta alteración de la función cerebral inducida por la sedación se refleja igualmente en los trazados de aEEG. En niños prematuros se ha descrito, independientemente de la edad gestacional, la desaparición de la ciclicidad previamente instaurada y el descenso del margen inferior por debajo de $5\mu\text{V}$, así como la pérdida de variabilidad del mismo (258–260,297). No hay unanimidad entre los estudios sobre si el efecto es o no dosis dependiente. Peled et al. en una cohorte de 141 niños extremadamente prematuros reportaron que la morfina a una dosis de $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$ afecta a la función cerebral, desapareciendo la ciclicidad en un 60% e induciendo un trazado de brote-supresión o inactivo hasta en un 45% de los niños (260). Igual que en nuestra cohorte el efecto fue independiente de la presencia o no de lesión cerebral, que en su cohorte fue superior a la nuestra (32 % tuvieron HMG-HIV grado 3-4). La indicación de tratamiento con fentanilo y/o morfina en nuestro estudio fue a criterio del médico a cargo del paciente y se utilizaron dosis estándar (fentanilo en bolo a $1\text{-}2\mu\text{g}/\text{kg}$ y perfusión continua a $1\text{-}3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, y cloruro mórfico en bolo a $0.1\text{-}0.2\text{mg}/\text{kg}$ y perfusión continua a una dosis $< 30\mu\text{g}/\text{kh}/\text{h}$). Si bien, no recogimos la dosis máxima de perfusión continua ni la dosis acumulada de bolos en los pacientes de este estudio que pudiera justificar esta diferencia en el porcentaje de niños en los que se afectó la función cerebral.

Los datos sobre la duración del efecto tras la administración de bolos son escasos y nulos tras la suspensión de perfusiones continuas. Se han descrito duraciones del efecto de los opiáceos por debajo de 3 horas tras bolos de remifentanilo de 1µg/kg y entre 6-24 horas tras bolos de morfina de 0.1-0.3mg/kg, siendo la supresión máxima del trazado de fondo en las primeras 12 horas (256,297,298). En nuestro estudio, en 3 pacientes en los que el trazado de brote-supresión persistió más allá de 24 horas tras la retirada de los opiáceos, consideramos que el trazado no era efecto del tratamiento con opiáceos, estos 3 pacientes tenían lesión cerebral moderada/grave diagnosticada por ecografía cerebral. En el resto de pacientes, la duración de la alteración del trazado de fondo y la ausencia de ciclicidad tras la retirada de opiáceos estuvo en consonancia con lo reportado en la literatura tanto tras la administración de bolos como tras la retirada de perfusiones continuas.

La repercusión que la depresión de la función cerebral secundaria al uso de opiáceos puede tener en el desarrollo cerebral en este momento tan crítico de la maduración del SNC es incierta. Tataranno et al. (258), además de confirmar la depresión, dosis dependiente en su cohorte, que la morfina induce en la función cerebral evaluada mediante aEEG, encontraron que la dosis acumulada de morfina hasta la edad equivalente al término en niños menores de 28 semanas se asocia a un menor volumen cerebral total en la resonancia magnética realizada a la edad del término. Ancora et al. (299), en un estudio randomizado, controlado y doble ciego, realizado en 141 niños prematuros < 33 semanas, administró “perfusión continua de fentanilo + bolos no ciegos de fentanilo según necesidad vs perfusión continua de placebo + bolos de fentanilo no ciegos según necesidad” encontró que el grupo que recibió fentanilo en perfusión continua obtuvo peor puntuación en la escala de coordinación oculo-manual de la escala de desarrollo mental de Griffiths a los 2 años. Otros estudios han reportado mayor incidencia de trastornos psiquiátricos en la edad escolar (300) y de alteraciones en el neurodesarrollo a los 2 años de edad en niños prematuros (301) que recibieron opiáceos. Nosotros no encontramos una asociación entre administración de opiáceos y desenlace adverso a los 2-3 años de edad, si bien la asociación fue marginalmente significativa y sólo analizamos el uso de opiáceos en las primeras 72 horas de vida. Algunas de las alteraciones descritas en la literatura no

se manifiestan hasta la edad de 6-8 años, de ahí que sea necesario esperar para conocer la repercusión real del tratamiento con opiáceos en las diferentes áreas del neurodesarrollo.

El uso cada vez más frecuente de nuevos agentes sedantes y analgésicos que no deprimen la función cerebral, ej: dexmedetomidina, podría ser una alternativa para reducir la utilización de los opiáceos en la población de niños más inmaduros. Asimismo, la interpretación de los trazados de aEEG en pacientes con tratamiento con opiáceos debe ser cautelosa al menos hasta 12 horas después de su retirada.

5.3.1.3. Crisis electroencefalográficas

Utilizamos una monitorización continua cEEG multicanal (8 canales) y aEEG (2 canales) para identificar y cuantificar las crisis electroencefalográficas en una cohorte de prematuros de ≤ 28 semanas de edad gestacional en las primeras 72 horas de vida. La presencia de crisis electroencefalográficas fue un hallazgo infrecuente en nuestra población de estudio. Tan sólo en 1 de los 49 (2%) pacientes reclutados en la fase precoz se detectaron crisis electroencefalográficas. Se contabilizaron un total de 17 crisis con una duración media de 63 segundos. La duración total de la actividad epiléptica durante el tiempo de registro fue de 18 minutos. La incidencia reportada de crisis electroencefalográficas en niños prematuros difiere entre los diferentes estudios y se sitúa en torno al 3-50% (166,191,249,250,263,269,279,281,282). Los estudios que han utilizado el EEG convencional como herramienta diagnóstica de crisis eléctricas han reportado incidencias menores (3-12%) (166,279,281) que los estudios que han utilizado el aEEG que reportan una incidencia en torno al 20-50% (191,250,263,269,282). Estas diferencias tan marcadas en cuanto a la incidencia reportada de crisis entre los diferentes estudios puede deberse a diferentes factores, diferentes herramientas de monitorización utilizadas (cEEG vs aEEG), diferencias en cuanto a gravedad de la población estudiada, sesgos de selección por la monitorización de los pacientes de más riesgo o con mayor grado de lesión cerebral, y diferentes momentos y duración de la monitorización. El único estudio hasta el momento que utiliza una monitorización EEG multicanal continua durante las primeras 72 horas

de vida es el de Lloyd et al (283), monitorizan a 120 niños < 32 semanas de gestación y reportan una incidencia de crisis del 5%. La duración media de las crisis en este estudio fue de 50 segundos.

Hellström-Westas et al. (191) reportaron una incidencia de crisis del 48% en un estudio llevado a cabo entre 1984 y 1986 en una población de 31 niños prematuros menores de 1000 gramos al nacimiento, a pesar de haber considerado como crisis sólo aquellas con correlato clínico y la presencia de un patrón en diente de sierra propio del estado epiléptico. Las crisis se detectaron sólo en niños con diferentes grados de HMG-HIV, estando presentes en el 80% de los niños con HMG-HIV grado 3 o 4. La elevada incidencia de crisis en este estudio podría estar en relación a la alta prevalencia de lesión cerebral de los niños monitorizados. Utilizaron además un MFC analógico, antes de que éste incorporara la línea de EEG crudo, de manera que es también posible que sobreestimasen las crisis o las confundiesen con artefactos. Sin embargo, en la era del MFC digital que permite ver en vivo y revisar retrospectivamente la línea cruda del EEG se han seguido reportando incidencias altas de crisis eléctricas diagnosticadas por aEEG en esta población (20-55%) (250,263,269,282). La elevada presencia de patrones rítmicos (descargas epileptiformes periódicas, actividad delta rítmica sinusoidal, etc.) de significado clínico incierto, que se han descrito en el niño prematuro extremo podría justificar la sobreestimación de la actividad ictal en esta población, incluso por personal experto en neurofisiología, dado que la limitación topográfica del aEEG dificulta frecuentemente localizar el origen de la crisis y definir claramente la evolución en el tiempo de la misma para distinguirla de artefactos externos y/o actividad rítmica endógena no ictal (287).

Shah et al. (263) documentaron que el inicio de las crisis en los 15 niños de su cohorte de 51 niños < 31 semanas de gestación, monitorizados mediante aEEG continuo en la primera semana de vida, con una edad mediana al inicio de la monitorización de 24 horas, se produjo en las primeras 72 horas de vida. Igualmente, las crisis de los 45 niños menores de 32 semanas de una población total de 95 niños, reportadas por Vesoulis et al. fueron registradas en las primeras 72 horas de vida (250). De manera que la menor incidencia de crisis registrada en nuestra cohorte, en consonancia con la incidencia reportada por Lloyd et

al. (283) también en las primeras 72 horas de vida, no se justifica por una diferencia en el momento de inicio de la monitorización. Nuestra población creemos que es representativa de la población actual de niños prematuros extremos que ingresan en las unidades de neonatología puesto que la selección de pacientes no se hizo basada en criterios clínicos, y la pérdida de pacientes estuvo relacionada con la no disponibilidad de investigador y/o equipo de MFC. Además, utilizamos como herramienta diagnóstica el EEG convencional, herramienta de mayor sensibilidad que el aEEG en la identificación de las crisis, y los registros fueron revisados por un neurofisiólogo experto en EEG neonatal.

A pesar de las diferencias encontradas en la literatura acerca de la incidencia de crisis, la duración media de las mismas se mantiene estable en las diferentes publicaciones, una media de 44-71 segundos (250,282,283), similar a la duración media de 63 segundos de las crisis de nuestro paciente.

Se ha establecido que la causa más frecuente de crisis en el niño muy prematuro y prematuro extremo es la HMG-HIV (280). En los estudios que han utilizado el aEEG continuo precoz como herramienta diagnóstica se han detectado crisis en un 38-70% de los niños con HMG-HIV grado 3 o 4, en el 53% de los niños con lesión de sustancia blanca en todo su espectro y en el 60% de los niños con lesión quística de sustancia blanca (LSBQ) (250,263,269). Lloyd et al. (283) en su estudio realizado con vídeo-EEG multicanal continuo durante las primeras 72 horas de vida detectaron crisis en 3 de los 11 (27%) niños con HMG-HIV grado 3 o 4 y en los 3 (100%) niños con lesión quística de sustancia blanca. En nuestra cohorte ninguno de los 10 niños con HMG-HIV grado 3 y/o IHPV presentó crisis, y sólo 1 de los 9 (11%) niños con lesión de sustancia blanca tuvo crisis eléctricas; este paciente no presentaba lesión en la ecografía cerebral realizada en los primeros días de vida, pero evolutivamente desarrolló una LSBQ extensa parietal y occipital izda. Al comparar la presencia de las lesiones cerebrales de más impacto, Lloyd et al. (283) sí tuvieron menor prevalencia de HMG-HIV grado 3 o 4 (9%) y lesión quística de sustancia blanca (2.5%) en su cohorte comparado con estudios más recientes de monitorización aEEG precoz (9-31% para la HMG-HIV grado 3 o 4 y 5-7% para la LSBQ (250,269,282)). En nuestro estudio, el 20% de los pacientes tenían

HMG-HIV grado 3 y/o IHPV y un 8.2% LSBQ. De los resultados reportados en la literatura y en nuestro estudio se deduce que la presencia de crisis electroencefalográficas en la población de niños prematuros es un marcador específico de lesión cerebral.

La necesidad de tratar las crisis en esta población es tema de debate. La mayoría de las crisis documentadas en la literatura son autolimitadas, al igual que en el paciente de nuestra cohorte (250,283). Hay que poner en la balanza la falta de evidencia sobre los posibles efectos deletéreos de las medicaciones anticonvulsionantes en esta población y el potencial impacto negativo a largo plazo de las crisis.

Las crisis en el periodo neonatal se asocian a alteraciones en el neurodesarrollo y desarrollo ulterior de epilepsia (302). Davis et al. (303), con la limitación de que utilizaron únicamente el diagnóstico clínico, estableció una asociación entre la presencia de crisis clínicas en el periodo neonatal en los niños prematuros extremos y muerte tras el alta hospitalaria o alteraciones en el neurodesarrollo a la edad de 2 años. Vesoulis et al. (250) encontraron puntuaciones más bajas en la escala Bayley de lenguaje a los 2 años en los niños < 32 semanas con crisis diagnosticadas mediante aEEG en las primeras 72 horas de vida, independientemente de la duración total de las mismas. Sin embargo, otros autores no han encontrado asociación entre la presencia de crisis neonatales y el neurodesarrollo a los 2 años (209,249,269). Nuestro paciente mostró una puntuación < 70 en la escala DP3 motora justificada por la LSBQ extensa que presentaba.

La evidencia de que la presencia de crisis presentes en la etapa neonatal pueda ser un marcador de lesión cerebral y de alteraciones posteriores en el neurodesarrollo, avala la necesidad de hacer un diagnóstico adecuado de las mismas. Las convulsiones en el neonato, especialmente en el neonato prematuro, son de difícil diagnóstico en la práctica clínica, siendo con frecuencia infraestimadas por ser sutiles, o sobreestimadas por tener éstos un gran repertorio de movimientos paroxísticos y fenómenos autonómicos que pueden confundirse con fenómenos epilépticos (284,285). A su vez, más de un tercio de las crisis son subclínicas, es decir, sin correlato clínico, más frecuentes aún tras el uso de fenobarbital (191,280,283). De ahí, la dificultad para su reconocimiento en la práctica clínica y la necesidad de utilizar

para su adecuado diagnóstico la monitorización EEG continua en esta población de riesgo. El vídeo-EEG es la técnica “gold estándar” para el diagnóstico y la caracterización de las crisis en el periodo neonatal (122). Sin embargo, en la práctica clínica en las unidades neonatales se utiliza más la monitorización continua mediante aEEG para vencer las dificultades técnicas y de interpretación relacionadas con el uso del cEEG multicanal. Los estudios de monitorización continua aEEG/cEEG realizados en población neonatal han mostrado una sensibilidad del 78% y especificidad del 76% entre personal experto (235,304), pero los datos en la población de prematuros extremos son aún escasos y, como hemos visto, la prevalencia reportada de crisis en esta población es muy variable según estudios. Las crisis en esta población son generalmente breves y de bajo voltaje como ocurre en nuestro paciente (250,282,283,288,289). Debido al procesamiento que se hace de la señal de EEG para obtener el aEEG, las crisis cortas y las crisis de bajo voltaje pueden no modificar el margen inferior de la banda de aEEG y pasar desapercibidas(231). Lloyd et al. (283) reportan un total de 307 crisis de las cuales 97 (32%) fueron claramente evidentes en el aEEG. Nosotros observamos elevaciones evidentes del margen inferior del aEEG en 3/17 crisis (17%) y elevaciones sutiles en 6/17 (35%), y el margen inferior de la banda no se modificó en 8/17 (47%) crisis, mostrando esto las dificultades en la práctica clínica que puede tener el reconocimiento de las crisis si sólo se utiliza el aEEG como herramienta de neuromonitorización. Añadido a la breve duración y bajo voltaje de las crisis, la localización y frecuencia de onda de las mismas en el niño prematuro extremo también aumenta la probabilidad de que no sean detectadas mediante aEEG. Janáčková et al. (289) hicieron un análisis de las características electroencefalográficas de las crisis en el niño prematuro estratificado por edad gestacional. A diferencia del niño prematuro tardío y a término en los que el origen más frecuente de las crisis está en las regiones centrales, el origen más frecuente de las crisis en los niños < 32 semanas está en las regiones occipitales y además, en el niño menor de 28 semanas, las crisis apenas se propagan. También observaron que la frecuencia de onda de las crisis es más lenta a menor edad gestacional. En consonancia con estas características, el origen de las crisis de nuestro paciente estuvo en la región occipital y las crisis tuvieron una frecuencia de onda máxima lenta; sin embargo, la mayoría de las crisis se

propagaron. Sólo analizaron las crisis de 7 niños con edad gestacional < 28 semanas, por lo que son necesarios más estudios en esta población que permitan caracterizar mejor las crisis electroencefalográficas.

A día de hoy, dada la gran disparidad entre la frecuencia de crisis diagnosticadas por cEEG vs aEEG, y el riesgo de infradiagnosticar las mismas mediante el aEEG, cualquier ensayo clínico que se plantee sobre el tratamiento de crisis y su impacto a largo plazo en esta población de niños extremadamente prematuros, debería utilizar como herramienta diagnóstica el EEG convencional continuo.

5.3.2. Características del aEEG en la población de niños prematuros ≤ 28 semanas:

parámetros de normalidad y patológicos

Analizamos las características del aEEG en las primeras 72 horas de vida de 49 niños de 24 a 28 semanas de EG utilizando la clasificación de patrones de Olischar et al. (210) y el sistema de puntuación de Burdjalov et al. (202).

En nuestro estudio encontramos, al igual que en otros estudios publicados, que el trazado dominante es el patrón discontinuo, y que a mayor edad gestacional esta actividad discontinua disminuye, aumentando de forma progresiva el porcentaje de actividad continua presente en los registros (210,211,214–216). Observamos además en nuestra cohorte de estudio que los trazados presentaban una gran variabilidad, reflejada como la presencia de una alternancia entre patrones discontinuos de alto y bajo voltaje, y el patrón continuo acorde a lo descrito por Olischar et al. (210). La alternancia entre patrones fue igual de frecuente en todas las edades gestacionales, mientras que las características del trazado de fondo de los niños de 24 a 26 semanas fue muy similar entre ellos y diferentes de los niños de 27 y 28 semanas. Olischar et al. (210) establecieron valores de referencia para los tres patrones descritos a partir de registros realizados en las primeras 2 semanas de vida, en 75 niños prematuros con edades gestacionales comprendidas entre las 23 y 29 semanas. Sin embargo, no tuvieron en cuenta la EPM de los pacientes en el momento del registro de manera que el análisis que hace comparativo entre diferentes edades gestacionales puede no ser

completamente real. Si bien, sus hallazgos concuerdan con los nuestros en la prevalencia de patrones encontrados en función de la edad gestacional, mostrando una tendencia del patrón discontinuo de bajo voltaje a disminuir a mayor EG y el patrón continuo a aumentar a mayor EG y, aunque refiere que el trazado discontinuo de alto voltaje no aumenta con la EG, sí muestra en sus resultados un aumento a partir de las 26-27 semanas (que se mantiene igual a las 28-29 semanas) con respecto a las 24-25 semanas de EG. Basado en su clasificación de patrones aEEG en la población de prematuros, nosotros aportamos valores de referencia para los primeros 3 días de vida en esta población de niños prematuros de 24 a 28 semanas de EG y una mejor caracterización de estos patrones por grupos de edad gestacional y su comportamiento con la edad postnatal. Conocer las características de normalidad en esta población pensamos que puede ser de gran interés dada la necesidad de buscar biomarcadores precoces de lesión cerebral y pronósticos. Contrasta con sus hallazgos la ausencia de actividad continua en muchos de sus pacientes de 24 a 27 semanas, mientras que en nuestra cohorte todos los pacientes tuvieron al menos 10 minutos de actividad continua al tercer día de vida. Igualmente, Olischar et al. en otro estudio (262) realizado también en las primeras 2 semanas de vida en una población de niños < 30 semanas con registros de una duración mediana de 4 horas, no encontraron actividad continua en ninguno de los 37 niños de 23 a 26 semanas de EG de su cohorte. Esto pensamos se justifica por la mayor duración de nuestros tiempos de monitorización que, aunque la presencia de actividad continua sea menos frecuente a edades gestacionales inferiores, el mayor tiempo de monitorización permite captar estos periodos de continuidad.

La ciclicidad definida en nuestro estudio como la presencia de al menos dos variaciones sinusoidales cíclicas de la amplitud y el ancho de banda en un periodo de 6 horas, estuvo presente en todas las edades gestacionales, sin embargo, no estuvo presente de manera regular en los niños de 24 a 26 semanas. Antes de que emerjan los estados clínicos de conducta en torno a las 28-29 semanas de EG (basados en la actividad motora, patrón respiratorio y presencia de REM), no está claro a qué corresponde la ciclicidad en el aEEG y existe controversia sobre si son fases rudimentarias del sueño o ritmos cíclicos endógenos implicados en el desarrollo cortical (74,218,219). Kuhle et al. (217) de quienes tomamos como

referencia la definición de ciclicidad, reportaron en una cohorte de 38 niños < 30 semanas de EG con registros breves semanales de aEEG que la EPM media de aparición de la ciclicidad son las 28 semanas si bien se vio ciclicidad tan pronto como a las 24 semanas. En la cohorte de referencia de Olischar et al. (210), los 75 niños de 23 a 29 semanas tuvieron ciclicidad en sus registros pero el rango de edad en el que se realizaron los registros fue de 1 a 14 días.

Analizamos también las características de los trazados aEEG registrados durante los primeros 3 días de vida según el sistema de puntuación de Burdjalov et al. (202) obteniendo la puntuación total y para las variables continuidad, ciclicidad, margen inferior y el ancho de banda. Observamos que las características del aEEG eran muy similares en los niños de 24 a 26 semanas y se producía un salto madurativo del trazado aEEG a partir de las 27 semanas. Al igual que otros autores encontramos un efecto de la edad postnatal sobre la puntuación de manera que a mayor edad la puntuación era mayor en todas las edades gestacionales (244,254,271). La ciclicidad según este sistema de puntuación también estuvo presente en todos los niños de 27 y 28 semanas desde el primer día.

A partir del análisis de las variables de continuidad/discontinuidad, ciclicidad, margen inferior y de ancho de banda observamos además que los niños de 24 a 26 semanas tienen unas características de trazado de fondo muy similares entre ellos y diferente de los niños de 27 y 28 semanas, hallazgo a tener en cuenta en futuros sistemas de clasificación por reconocimiento visual de patrones y que puede ayudar en futuros estudios a agrupar a los niños de una manera homogénea.

Ninguna de las variables analizadas (continuidad/discontinuidad, alternancia de patrones, ciclicidad y puntuaciones de Burdjalov) se asoció al desenlace a los 2-3 años en nuestra cohorte. Los niños con desenlace adverso precoz puntuaron de media peor para el sistema de puntuación de Burdjalov.

De todos las variables del trazado aEEG, el parámetro más estudiado en la literatura como biomarcador pronóstico ha sido la ciclicidad, pero los estudios que han encontrado asociaciones entre la

ausencia de ciclicidad y un desenlace precoz adverso o alteraciones en el neurodesarrollo han incluido en sus cohortes niños de edades gestacionales > 28 semanas en los que la ciclicidad es ya permanente o han desarrollado ya los CSV (191,243,245,249,251,266,267).

La ausencia de continuidad, ciclicidad y alternancia de patrones en su forma más manifiesta está representada por los trazados patológicos definidos en la clasificación de Hellström-Westas et al. (205) (brotes supresión, bajo voltaje e inactivo) que son fácilmente reconocibles mediante análisis visual.

5.4. Análisis del trazado de fondo en la población de estudio durante la fase madurativa: maduración del trazado aEEG

Estudiamos la maduración aEEG en función de la edad gestacional/postmenstrual desde la semana 24 a la 36 utilizando el sistema de puntuación de *Burdjalov et al.* (202). Analizamos para ello un total de 131 registros (excluyendo aquellos que estaban bajo efectos de sedación) durante los primeros 3 días correspondientes a 49 niños con edades gestacionales comprendidas entre las 24 y 28 semanas, y 217 registros de 57 niños de la misma EG monitorizados en intervalos de cada 2 semanas desde la semana 30 a la 36 de EPM.

Encontramos una buena correlación de la puntuación total y las variables de ciclicidad, y ancho de banda con la EPM. La máxima puntuación de las variables de continuidad y margen inferior se alcanza para la semana 32 de EPM. Los niños de 24 a 26 semanas obtuvieron puntuaciones similares entre sí y a partir de las 27-28 semanas la puntuación aumentó significativamente con la EPM. No encontramos una aceleración de la maduración del trazado de aEEG en ninguna de las edades gestacionales.

Burdjalov et al. (202) reportaron una correlación similar. Sin embargo, aunque incluyeron pacientes de hasta 24 semanas de EG en su estudio, no aparece reflejado ningún niño de 24-25 semanas en sus gráficos de dispersión y por tanto no queda claro si fueron incluidos en el análisis de regresión lineal. *Kato et al.*

(221) compararon la precisión del aEEG y cEEG para estimar la EPM de un grupo de niños con edades gestacionales de 27 a 34 semanas. Para el análisis del cEEG utilizaron las características de la amplitud, frecuencia de ondas, grafoelementos, brotes y porcentaje de actividad continua esperada en cada EPM, y para el análisis del aEEG, el sistema de puntuación de Burdjalov. Concluyeron que el aEEG es menos preciso que el cEEG para estimar la EPM si bien, muestra una buena correlación con la misma. Así, somos los primeros en testar este sistema de puntuación en niños de 24 a 26 semanas, y observamos que la puntuación total y la puntuación para las variables de continuidad, ciclicidad, margen inferior y ancho de banda en estas edades gestacionales eran muy similares.

Nuestra precisión para estimar la EPM utilizando el aEEG fue superior a la de Kato et al. (221) ya que estimamos la EPM con una precisión de +/- 2 semanas en el 100% de los niños sin desenlace adverso mientras que ellos en el 80% de los niños mediante aEEG y en el 97% mediante cEEG. En su estudio refirieron que el análisis visual fue realizado por una persona experta en cEEG y con menor experiencia en aEEG, mientras que en nuestro estudio el análisis visual fue realizado por dos personas expertas en aEEG.

Varios autores refieren una maduración acelerada del trazado aEEG en los niños muy prematuros sin lesión cerebral (211,215,216,222), si bien, la mayoría de estos estudios comparan los niños de 25 a 28 semanas con niños de 29 a 32 semanas. Esta aceleración se ha definido como mayor presencia de actividad continua y/o mayor puntuación en las variables de ciclicidad y ancho de banda del sistema de puntuación de Burdjalov en niños de menor EG a igual EPM. Sin embargo, esta teoría no se avala en estudios realizados con cEEG (221,224,225) ni en estudios realizados con aEEG (221,223). Niemarkt et al. (223) haciendo un análisis cuantitativo del margen inferior, ancho de banda y discontinuidad del trazado aEEG en niños menores de 32 semanas no detectaron signos de aceleración. Kato et al. (221) en su cohorte de niños de 27 a 34 semanas, al igual que en nuestro estudio, no detectaron tampoco una aceleración de la maduración.

En nuestra cohorte, retrasos en la maduración del trazado aEEG se asociaron a desenlace adverso a los 2-3 años. Utilizando la puntuación total del sistema de puntuación de Burdjalov a las 32, 34 y 36

semanas, el aEEG mostró ser una herramienta poco sensible pero muy específica, con un VPN elevado y un VPP medio-alto para el desenlace adverso a los 2-3 años. La variable de ciclicidad de forma aislada demostró ser más sensible aunque con peor VPP. El mejor rendimiento diagnóstico para desenlace a los 2-3 años se obtuvo a partir de la puntuación de la ciclicidad aplicada a las 32 semanas de EPM.

Las alteraciones crónicas del cEEG (trazados “dismaduros” y trazados desorganizados) en el niño prematuro han demostrado ser sensibles y específicas para las alteraciones encontradas en el neurodesarrollo posterior (161,166,172–174,178). Son pocos los estudios que han evaluado la capacidad pronóstica del aEEG seriado durante el ingreso en los niños prematuros extremos y de momento los resultados son contradictorios (252–254). Welch et al. (253) utilizando el sistema de puntuación de Burdjalov concluyeron que el ritmo de maduración cerebral no predice el neurodesarrollo a los 18-22 meses, en una cohorte de 65 niños prematuros extremos estudiados a las 28, 32 y 36 semanas de EPM. No tuvieron en cuenta las puntuaciones en sí, sino cómo aumentaban estas puntuaciones con la EPM, y como vimos en nuestra cohorte, aunque puntúen de media menos, las puntuaciones también aumentan con la edad en los niños con desenlace adverso. Recientemente Burger et al. (254) establecieron en una cohorte de 306 niños < 32 semanas de EG, que aunque aquellos con alteraciones en la escala psicomotora Bayley a los 2 años presentaban peores puntuaciones en los primeros 3 días de vida y semanalmente en las primeras 4 semanas de vida, la sensibilidad y especificidad del sistema de puntuación de Burdjalov eran bajas. Sin embargo, no tuvieron en cuenta la EPM de los niños en el momento de las evaluaciones seriadas y probablemente haciendo registros en función de la EPM y no de la edad cronológica mejorase la capacidad pronóstica del sistema de puntuación. Reynolds et al. (252), en cambio, establecieron en una cohorte de 136 niños < 30 semanas estudiados a las 30, 34 y >37 semanas que la puntuación de Burdjalov puede predecir la puntuación en la escala motora Bayley a los 2 años.

El cEEG es más sensible que el aEEG para detectar a los niños con futuras alteraciones del neurodesarrollo, debido a que el aEEG no permite un estudio tan detallado de la actividad eléctrica de fondo

tipo IBIs alargados, grafoelementos deformados u ondas agudas no ictales. Sin embargo, el reconocimiento visual de anomalías crónicas en el cEEG del prematuro requiere de una gran experiencia en EEG neonatal mientras que el entrenamiento para el análisis visual del aEEG es más sencillo.

En un futuro, la combinación de los hallazgos precoces y de los hallazgos crónicos en el aEEG podría mejorar considerablemente la capacidad pronóstica de esta herramienta y aportar información útil para la estrategia de establecer programas de seguimiento individualizados.

5.5. Limitaciones del estudio

Nuestro estudio es un estudio de cohortes prospectivo con un número reducido de pacientes reclutados con respecto a lo esperado en relación al número de pacientes que ingresaron en el periodo de estudio y que cumplían criterios de inclusión. A pesar de ello los pacientes reclutados para el estudio no difieren de la población de prematuros extremos ingresados durante el periodo de estudio, y es por ello que la consideramos representativa de la misma.

Muchos de nuestros pacientes recibieron bolos y/o perfusiones continuas de opiáceos que invalidaron una parte importante de nuestros registros a la hora de establecer la capacidad diagnóstica y predictiva del aEEG en relación al desenlace adverso precoz y neurodesarrollo a la edad de 2-3 años. Se trata de una población crítica que frecuentemente precisa de ventilación mecánica convencional y/o de alta frecuencia y sedación. El uso de opiáceos alteró de forma significativa la función cerebral en nuestra población, hecho importante a tener en cuenta a la hora de interpretar los registros durante el cuidado intensivo neonatal. A pesar de las limitaciones encontradas en el análisis de los trazados por el uso de opiáceos, consideramos que nuestra población es representativa de la población actual de prematuros extremos ingresados en las unidades de cuidados intensivos y son, en realidad, el reflejo de la práctica clínica habitual.

Para el diagnóstico de crisis y su correlato clínico no se utilizó el vídeo-EEG. La implementación en las unidades de neonatología de los cuidados centrados en el desarrollo implica, entre otras muchas cosas, la protección de esta población tan vulnerable de niños prematuros de estímulos auditivos y lumínicos intensos. Es por ello, que se protegen las incubadoras de la luz y no es factible la grabación continuada de estos niños.

El número de pacientes con lesiones cerebrales moderadas-graves (N=17) y el número de pacientes con desenlace adverso a los 2-3 años (N=12) son bajos en nuestra población, de ahí que los resultados encontrados relacionados con la capacidad diagnóstica/pronóstica del aEEG en relación al desenlace tienen que ser corroborados en poblaciones más amplias de pacientes. Por otro lado, sólo analizamos el neurodesarrollo a la edad de 2-3 años y algunas de las discapacidades que aparecen en niños prematuros no son evidentes hasta la edad de 6-8 años.

6. Conclusiones

6. CONCLUSIONES

1. La presencia de un trazado patológico (brote-supresión e inactivo) en las primeras 72 horas de vida en el niño prematuro menor de 28 semanas de edad gestacional, es un marcador específico aunque poco sensible de lesión cerebral moderada-grave y/o muerte, y de alteraciones graves en el neurodesarrollo a la edad de 2-3 años.
2. La prevalencia de crisis electroencefalográficas, estudiada mediante electroencefalografía convencional y electroencefalografía de amplitud integrada, en la población de niños prematuros con edad gestacional inferior a 28 semanas de edad gestacional es baja.
3. La sedación con opiáceos altera la función cerebral, provocando una marcada supresión del trazado de fondo y pérdida de la variabilidad, siendo este efecto independiente del desenlace precoz (lesión cerebral y/o muerte) y a la edad de 2-3 años.
4. Los niños prematuros con edad gestacional inferior a 26 semanas tienen características electroencefalográficas específicas bien definidas que los diferencian de otras edades gestacionales.
5. No existe una aceleración de la maduración aEEG en los niños prematuros con edad gestacional inferior a las 28 semanas.
6. Una maduración del trazado aEEG acorde a la edad postmenstrual es altamente predictiva de neurodesarrollo sin alteraciones graves.

7. Bibliografía

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Marlow N, Ni Y, Lancaster R, Suonpera E, Bernardi M, Fahy A, et al. No change in neurodevelopment at 11 years after extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021;106(4):F418–24.
2. Vohr BR. Neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Clin Perinatol.* 2014;41(1):241–55.
3. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg.* 2015;120(6):1337–51.
4. Joseph R, O’Shea T, Allred E, Heeren T, Hirtz D, Jara H, et al. Neurocognitive and academic outcomes at age 10 years of extremely preterm newborns. *Pediatrics.* 2016;137(4):e20154343.
5. Doyle LW, Spittle A, Anderson PJ, Ling J, Cheong Y. School-aged neurodevelopmental outcomes for children born extremely preterm. *Arch Dis Child.* 2021;106:834–8.
6. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, Boyd R, Doyle LW. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Nov 24;2015(11):Cd005495.
7. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller A, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012;379(9832):2162–72.
8. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016;388(10063):3035.
9. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013;10(Suppl 1):S2.
10. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
11. Engle WA. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics.* 2004;114(5):1362–4.
12. Chevallier M, Debillon T, Darlow BA, Synnes AR, Pierrat V, Hurrion E, et al. Mortality and significant neurosensory impairment in preterm infants: an international comparison. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2021;fetalneonatal-2021-322288.
13. Stoll B, Hansen N, Bell E, Shankaran S, Laptook A, Walsh M, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126(3):443–56.
14. Sociedad Española de Neonatología - Comisión SEN1500. Análisis de los datos de morbimortalidad SEN 1500. Available from: <https://www.seneo.es/index.php/comisiones/comisiones/redes-neonatales/sen1500/sen1500-morbimortalidad>
15. Twilhaar E, Wade R, de Kieviet J, van Goudoever J, van Elburg R, Oosterlaan J. Cognitive outcomes of children born extremely or very preterm since the 1990s and associated risk factors: a meta-analysis and meta-regression. *JAMA Pediatr.* 2018;172(4):361–7.
16. Bayley N. Bayley-III: Bayley Scales of infant and toddler development. San Antonio (TX): Harcourt Assessment, Inc.; 2006.
17. Moore T, Johnson S, Haider S, Hennessy E, Marlow N. Relationship between test scores using the second and third editions of the bayley scales in extremely preterm children. *J Pediatr.* 2012;160(4):553–8.
18. Schonhaut L, Armijo I, Schönstedt M, Alvarez J, Cordero M. Validity of the ages and stages questionnaires in term and preterm infants. *Pediatrics.* 2013;131(5):1468–74.

19. Johnson S, Wolke D, Marlow N. Developmental assessment of preterm infants at 2 years: validity of parent reports. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(1):58–62.
20. Glascoe F, Martin E, Humphrey S. A comparative review of developmental screening tests. *Pediatrics.* 1990;86(4):547–54.
21. Alpern G, Boll T, Shearer M. *Developmental Profile II manual.* Aspen (CO): Psychological Development Publications; 1980.
22. Hack M, Taylor HG, Drotar D, Schluchter M, Cartar L, Wilson-Costello D, et al. Poor predictive validity of the Bayley scales of infant development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age. *Pediatrics.* 2005;116(2):333–41.
23. Luu T, Ment L, Allan W, Schneider K, Vohr B. Executive and memory function in adolescents born very preterm. *Pediatrics.* 2011;127(3):e639–46.
24. Marschik PB, Bos A, Einspieler C, van Beek PE, van der Horst IE, Wetzer J, et al. Developmental trajectories in very preterm born children up to 8 years: a longitudinal cohort study. *Front Pediatr.* 2021;1:672214.
25. McGowan E, Vohr B. Impact of nonmedical factors on neurobehavior and language outcomes of preterm infants. *Neoreviews.* 2019;20(7):e372–84.
26. Cheong J, Doyle L. An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2018;42(7):478–84.
27. Luu T, Ment L, Schneider K, Katz K, Allan W, Vohr B. Lasting effects of preterm birth and neonatal brain hemorrhage at 12 years of age. *Pediatrics.* 2009;123(3):1037–44.
28. Serenius F, Ewald U, Farooqi A, Fellman V, Hafström M, Hellgren K, et al. Neurodevelopmental outcomes among extremely preterm infants 6.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA Pediatr.* 2016;170(10):954–63.
29. Hack M, Flannery D, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2002;346(3):149–57.
30. Aarnoudse-Moens C, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever J, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics.* 2009;124(2):717–28.
31. Barre N, Morgan A, Doyle L, Anderson P. Language abilities in children who were very preterm and/or very low birth weight: a meta-analysis. *J Pediatr.* 2011;158(5):766–74.
32. Foster-Cohen S, Friesen M, Champion P, Woodward L. High prevalence/low severity language delay in preschool children born very preterm. *J Dev Behav Pediatr.* 2010;31(8):658–67.
33. Sansavini A, Guarini A, Alessandrini R, Faldella G, Giovanelli G, Salvioli G. Are early grammatical and phonological working memory abilities affected by preterm birth? *J Commun Disord.* 2007;40(3):239–56.
34. Guarini A, Sansavini A, Fabbri C, Savini S, Alessandrini R, Faldella G, et al. Long-term effects of preterm birth on language and literacy at eight years. *J Child Lang.* 2010;37(4):865–85.
35. Adams-Chapman I, Bann C, Carter SL, Stoll BJ. Language outcomes among ELBW infants in early childhood. *Early Hum Dev.* 2015;91(6):373–9.
36. Vohr B. Speech and language outcomes of very preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19:78–83.
37. Polanczyk G, Salum G, Sugaya L, Caye A, Rohde L. Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry.* 2015;56(3):345–65.
38. Langley K, Fowler T, Ford T, Thapar AK, Van Den Bree M, Harold G, et al. Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry.* 2010;196(3):235–40.
39. Franz AP, Bolat GU, Bolat H, Matijasevich A, Silva Santos I, Silveira RC, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and very preterm/very low birth weight: a meta-analysis. *Pediatrics.*

- 2018;141(1):e20171645.
40. Ask H, Gustavson K, Ystrom E, Alexandra Havdahl K, Tesli M, Bugge Askeland R, et al. Association of gestational age at birth with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *JAMA Pediatr.* 2018;172(8):749–56.
 41. Treyvaud K, Ure A, Doyle L, Lee K, Rogers C, Kidokoro H, et al. Psychiatric outcomes at age seven for very preterm children: rates and predictors. *J Child Psychol Psychiatry.* 2013;54(7):772–9.
 42. Courchia B, Berkovits MD, Kurtom W, Moral T Del, Bauer CR. Association between neonatal seizures and social-emotional development and adaptive behavior in extremely low birth weight infants. *J Child Neurol.* 2020;35(5):331–5.
 43. Maenner M, Shaw K, Baio J, Washington A, Patrick M, DiRienzo M, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ.* 2020;69(4):1–12.
 44. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm or early term birth and risk of autism. *Pediatrics.* 2021;148(3):e2020032300.
 45. Agrawal S, Rao SC, Bulsara MK, Patole SK. Prevalence of autism spectrum disorder in preterm infants: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2018;142(3):e20180134.
 46. Laverty C, Surtees A, O'sullivan R, Sutherland D, Jones C, Richards C. The prevalence and profile of autism in individuals born preterm: a systematic review and meta-analysis. *J Neurodev Disord.* 2021;13(1):41.
 47. Mir IN, White SP, Brown LS, Heyne R, Rosenfeld CR, Chalak LF. Autism spectrum disorders in extremely preterm infants and placental pathology findings: a matched case-control study. *Pediatr Res.* 2021;89(7):1825–31.
 48. Limperopoulos C. Autism spectrum disorders in survivors of extreme prematurity. *Clin Perinatol.* 2009;36(4):791–805.
 49. Limperopoulos C. Extreme prematurity, cerebellar injury, and autism. *Semin Pediatr Neurol.* 2010;17(1):25–9.
 50. Hawke W. Definition of cerebral palsy. *Canad Med Ass J.* 1967;96:1072.
 51. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *Br Med J.* 2017;358:3448.
 52. Larsen ML, Wiingreen R, Jensen A, Rackauskaite G, Laursen B, Hansen BM, et al. The effect of gestational age on major neurodevelopmental disorders in preterm infants. *Pediatr Res.* 2021;
 53. Palisano R, Hanna S, Rosenbaum P, Russell D, Walter S, Wood E, et al. Validation of a model of gross motor function for children with cerebral palsy. *Phys Ther.* 2000;80(10):974–85.
 54. Sommerfelt K, Pedersen S, Ellertsen B, Markestad T. Transient dystonia in non-handicapped low-birthweight infants and later neurodevelopment. *Acta Paediatr.* 1996;85(12):1445–9.
 55. Pedersen S, Sommerfelt K, Markestad T. Early motor development of premature infants with birthweight less than 2000 grams. *Acta Paediatr.* 2000;89(12):1456–61.
 56. Burns Y, Danks M, O'Callaghan M, Gray P, Cooper D, Poulsen. L, et al. Motor coordination difficulties and physical fitness of extremely-low-birthweight children. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(2):136–42.
 57. Edwards J, Berube M, Erlandson K, Haug S, Johnstone H, Meagher M, et al. Developmental coordination disorder in school-aged children born very preterm and/or at very low birth weight: a systematic review. *J Dev Behav Pediatr.* 2011;32(9):678–87.
 58. Spittle A, Orton J. Cerebral palsy and developmental coordination disorder in children born preterm. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19(2):84–9.
 59. Missiuna C, Moll S, King S, King G, Law M. A trajectory of troubles: parents' impressions of the impact of developmental coordination disorder. *Phys Occup Ther Pediatr.* 2007;27(1):81–101.

60. Synnes A, Anson S, Baum J, Usher L. Incidence and pattern of hearing impairment in children with ≤ 800 g birthweight in British Columbia, Canada. *Acta Paediatr.* 2012;101(2):48–54.
61. Chou I, Sung F, Hong S. Incidence of epilepsy in children born prematurely and small for gestational age at term gestation: A population-based cohort study. *J Paediatr Child Health.* 2020;56(2):324–9.
62. Hirvonen M, Ojala R, Korhonen P, Haataja P, Eriksson K, Gissler M, et al. The incidence and risk factors of epilepsy in children born preterm: a nationwide register study. *Epilepsy Res.* 2017;138:32–8.
63. Aaberg K, Gunnes N, Bakken I, Lund Søråas C, Berntsen A, Magnus P, et al. Incidence and prevalence of childhood epilepsy: a nationwide cohort study. *Pediatrics.* 2017;139(5):e20163908.
64. Campbell H, Check J, Kuban K, Leviton A, Joseph R, Frazier J, et al. Neonatal cranial ultrasound findings among infants born extremely preterm: associations with neurodevelopmental outcomes at 10 years of age. *J Pediatr.* 2021;237:197–205.e4.
65. Tu YF, Wang ST, Shih HI, Wu PM, Yu WH, Huang CC. Epilepsy occurrence after neonatal morbidities in very preterm infants. *Epilepsia.* 2019;60(10):2086–94.
66. Kostović I, Sedmak G, Judaš M. Neural histology and neurogenesis of the human fetal and infant brain. *Neuroimage.* 2019;188:743–73.
67. Dubois J, Benders M, Cachia A, Lazeyras F, Ha-Vinh Leuchter R, Sizonenko S V., et al. Mapping the early cortical folding process in the preterm newborn brain. *Cereb Cortex.* 2008;18(6):1444–54.
68. Kostović I, Milos J. The development of the subplate and thalamocortical connections in the human foetal brain. *Acta Paediatr.* 2010;99(8):1119–27.
69. Kostović I, Jovanov-Milosević N. The development of cerebral connections during the first 20–45 weeks' gestation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(6):415–22.
70. Takahashi E, Folkert RD, Galaburda AM, Grant PE. Emerging cerebral connectivity in the human fetal brain: an MR tractography study. *Cereb Cortex.* 2012;22(2):455–64.
71. Haruda F. The structure of blood vessels in the germinal matrix and the autoregulation of cerebral blood flow in premature infants. *Pediatrics.* 2001;108(4):1050.
72. Dubois J, Dehaene-Lambertz G, Perrin M, Mangin JF, Cointepas Y, Duchesnay E, et al. Asynchrony of the early maturation of white matter bundles in healthy infants: Quantitative landmarks revealed noninvasively by diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp.* 2008;29(1):14–27.
73. Gholipour A, Rollins CK, Velasco-Annis C, Ouaalam A, Akhondi-Asl A, Afacan O, et al. A normative spatiotemporal MRI atlas of the fetal brain for automatic segmentation and analysis of early brain growth. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–13.
74. Wallois F, Routier L, Heberlé C, Mahmoudzadeh M, Bourel-Ponchel E, Moghimi S. Back to basics: the neuronal substrates and mechanisms that underlie the electroencephalogram in premature neonates. *Neurophysiol Clin.* 2021;51(1):5–33.
75. Tataranno M, Claessens N, Moeskops P, Toet M, Kersbergen K, Buonocore G, et al. Changes in brain morphology and microstructure in relation to early brain activity in extremely preterm infants. *Pediatr Res.* 2018;83(4):834–42.
76. García-Alix A, Quero J. La evaluación neurológica clínica en el periodo neonatal. In: *Evaluación neurológica del recién nacido*. Eds. Díaz de Santos; 2010. p. 1–40.
77. Andre-Thomas A, Chesni Y, Saint Anne Dargassies S. Neurological examination of the nursing infant. *Vie Med.* 1954;35(Spec No.):16–26.
78. André-Thomas M, Autgaerden M. Réactions, automatismes, activités rythmiques du nouveau-né et du nourrisson. *Rev Neurol.* 1954;91(5):387–9.
79. Saint-Anne Dargassies S. La maturation neurologique du prématuré. *Rev Neurol (Paris).* 1955;93(1):331–40.

80. Sarnat H. Anatomic and physiologic correlates of neurologic development in prematurity. In: *Topics in Neonatal Neurology*. Grune & Stratton, Inc.; 1984. p. 2–25.
81. Amiel-Tison C. Update of the Amiel-Tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *Pediatr Neurol*. 2002;27(3):196–212.
82. Dubowitz L, Dubowitz V, Mercuri E. The neurological assessment of the preterm and full-term newborn infant. *Clinics in Developmental Medicine N°148*. 2nd ed. London: Cambridge University Press. Mac Keith Press; 1999.
83. Einspieler C, Prechtl HFR, Bos A, Ferrari F, Cioni G. Prechtl's method on the qualitative assessment of general movements in preterm, term, and young infants. *Clinics in Developmental Medicine N°167*. London: Cambridge University Press. Mac Keith Press; 2008.
84. Einspieler C, Prechtl HFR. Prechtl's assessment of general movements: a diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2005;11(1):61–7.
85. Brazelton TB, Nugent JK. Neonatal behavioral assessment scale. *Clinics in Developmental Medicine N°190*. London: Cambridge University Press. Mac Keith Press; 2011.
86. Amiel Tison C. Does neurological assessment still have a place in the NICU? *Acta Paediatr Suppl*. 1996;85(416):31–8.
87. Pizzardi A, Romeo DMM, Cioni M, Romeo MG, Guzzetta A. Infant neurological examination from 3 to 12 months: predictive value of the single items. *Neuropediatrics*. 2008;39(6):344–6.
88. Amess P, McFerran C, Khan Y, Rabe H. Early prediction of neurological outcome by term neurological examination and cranial ultrasound in very preterm infants. *Acta Paediatr*. 2009;98(3):448–53.
89. Romeo DM, Cowan FM, Haataja L, Ricci D, Pede E, Gallini F, et al. Hammersmith Infant Neurological Examination for infants born preterm: predicting outcomes other than cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2021 Aug 1;63(8):939–46.
90. Novak I, Morgan C, Adde L, Blackman J, Boyd RN, Brunstrom-Hernandez J, et al. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: advances in diagnosis and treatment. *JAMA Pediatr*. 2017;171(9):897–907.
91. Cioni G, Ferrari F, Einspieler C, Paolicelli PB, Barbani MT, Prechtl HFR. Comparison between observation of spontaneous movements and neurologic examination in preterm infants. *J Pediatr*. 1997;130(5):704–11.
92. Ferrari F, Cioni G, Prechtl HFR. Qualitative changes of general movements in preterm infants with brain lesions. *Early Hum Dev*. 1990;23(3):193–231.
93. Ferrari F, Cioni G, Einspieler C, Roversi MF, Bos AF, Paolicelli PB, et al. Cramped synchronized general movements in preterm infants as an early marker for cerebral palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(5):460–7.
94. Adde L, Rygg M, Lossius K, Øberg GK, Støen R. General movement assessment: predicting cerebral palsy in clinical practise. *Early Hum Dev*. 2007;83(1):13–8.
95. Darsaklis V, Snider LM, Majnemer A, Mazer B. Predictive validity of Prechtl's method on the qualitative assessment of general movements: a systematic review of the evidence. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(10):896–906.
96. Spittle AJ, Spencer-Smith MM, Cheong JLY, Eeles AL, Lee KJ, Anderson PJ, et al. General movements in very preterm children and neurodevelopment at 2 and 4 years. *Pediatrics*. 2013;132(2).
97. Einspieler C, Bos AF, Libertus ME, Marschik PB. The general movement assessment helps us to identify preterm infants at risk for cognitive dysfunction. *Front Psychol*. 2016;7:1–8.
98. Romeo DMM, Guzzetta A, Scoto M, Cioni M, Patusi P, Mazzone D, et al. Early neurologic assessment in preterm-infants: Integration of traditional neurologic examination and observation of general movements. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12(3):183–9.

-
99. Cheong JLY, Hunt RW, Anderson PJ, Howard K, Thompson DK, Wang HX, et al. Head growth in preterm infants: correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics*. 2008;121(6):e1534-40.
 100. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117(4):1253–61.
 101. Raghuram K, Yang J, Church PT, Cieslak Z, Synnes A, Mukerji A, et al. Head growth trajectory and neurodevelopmental outcomes in preterm neonates. *Pediatrics*. 2017;140(1):e20170216.
 102. Setänen S, Lahti K, Lehtonen L, Parkkola R, Maunu J, Saarinen K, et al. Neurological examination combined with brain MRI or cranial US improves prediction of neurological outcome in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2014;90(12):851–6.
 103. Medina-Alva P, Duque KR, Zea-Vera A, Bellomo S, Cárcamo C, Guillen-Pinto D, et al. Combined predictors of neurodevelopment in very low birth weight preterm infants. *Early Hum Dev*. 2019;130:109–15.
 104. Volpe JJ. The encephalopathy of prematurity-brain injury and impaired brain development inextricably intertwined. *Semin Pediatr Neurol*. 2009;16(4):167–78.
 105. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. 2009;8(1):110–24.
 106. Chau V, Synnes A, Grunau R, Poskitt K, Brant R, Miller S. Abnormal brain maturation in preterm neonates associated with adverse developmental outcomes. *Neurology*. 2013;81(24):2082–9.
 107. Ibrahim J, Mir I, Chalak L. Brain imaging in preterm infants. *Pediatr Res*. 2018;84(6):799–806.
 108. Inder T, de Vries L, Ferriero D, Grant P, Ment L, Miller S, et al. Neuroimaging of the preterm brain: review and recommendations. *J Pediatr*. 2021;237:276-287.e4.
 109. Kwon S, Vasung L, Ment L, Huppi P. The role of neuroimaging in predicting neurodevelopmental outcomes of preterm neonates. *Clin Perinatol*. 2014;41(1):257–83.
 110. Miller S, Ferriero D, Leonard C, Picuch R, Glidden D, Partridge J, et al. Early brain injury in premature newborns detected with magnetic resonance imaging is associated with adverse early neurodevelopmental outcome. *J Pediatr*. 2005;147(5):609–16.
 111. Kidokoro H, Anderson P, Doyle L, Woodward L, Neil J, Inder T. Brain injury and altered brain growth in preterm infants: predictors and prognosis. *Pediatrics*. 2014;134(2):e444-53.
 112. Woodward L, Anderson P, Austin N, Howard K, Inder T. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med*. 2006;355(7):685–94.
 113. Martinez-Biarge M, Groenendaal F, Kersbergen K, Benders M, Foti F, van Haastert I, et al. Neurodevelopmental outcomes in preterm infants with white matter injury using a new MRI classification. *Neonatology*. 2019;116(3):227–35.
 114. Hintz S, Vohr B, Bann C, Taylor H, Das A, Gustafson K, et al. Preterm neuroimaging and school-age cognitive outcomes. *Pediatrics*. 2018;142(1):e20174058.
 115. Hintz S, Barnes P, Bulas D, Slovis T, Finer N, Wrage L, et al. Neuroimaging and neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2015;135(1):e32–42.
 116. Edwards A, Redshaw M, Kennea N, Rivero-Arias O, Gonzales-Cinca N, Nongena P, et al. Effect of MRI on preterm infants and their families: a randomised trial with nested diagnostic and economic evaluation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(1):F15–21.
 117. Guillot M, Sebastianski M, Lemyre B. Comparative performance of head ultrasound and MRI in detecting preterm brain injury and predicting outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr*. 2021;110(5):1425–32.
 118. Smith JR. The electroencephalogram during normal infancy and childhood: I. Rhythmic activities present in the neonate and their subsequent development. *Pedagog Semin J Genet Psychol*. 1938;53(2):431–53.
 119. Lamblin MD, André M, Challamel MJ, Curzi-Dascalova L, D’Allest AM, De Giovanni E, et al.
-

- EEG in premature and full-term newborns. Maturation and glossary. *Neurophysiol Clin.* 1999;29(2):123–219.
120. André M, Lamblin MD, d'Allest AM, Curzi-Dascalova L, Moussalli-Salefranque F, Nguyen The Tich S, et al. Électroencéphalographie du nouveau-né prématuré et à terme. Aspects maturatifs et glossaire. *Neurophysiol Clin.* 2010;40(2):59–124.
 121. Lamblin MD, Touzery ADV. EEG in the neonatal unit. *Neurophysiol Clin.* 2021;45(1):87–95.
 122. Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, Scher MS, Riviello JJ, Abend NS, et al. The american clinical neurophysiology society's guideline on continuous electroencephalography monitoring in neonates. *J Clin Neurophysiol.* 2011;28(6):611–617.
 123. Klem G, Lüders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;52:7–10.
 124. Suk D, Krauss AN, Engel M, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography in the NICU: frequent artifacts in premature infants may limit its utility as a monitoring device. *Pediatrics.* 2009;123(2):e328–32.
 125. Griesmaier E, Neubauer V, Ralser E, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, Keller M. Need for quality control for aEEG monitoring of the preterm infant: A 2-year experience. *Acta Paediatr.* 2011;100(8):1079–83.
 126. Pellicer A, Gayá F, Madero R, Quero J, Cabañas F. Noninvasive continuous monitoring of the effects of head position on brain hemodynamics in ventilated infants. *Pediatrics.* 2002;109(3):434–40.
 127. Walls-Esquivel E, Vecchierini MF, Héberlé C, Wallois F. Electroencephalography (EEG) recording techniques and artefact detection in early premature babies. *Neurophysiol Clin.* 2007;37(5):299–309.
 128. Hellström-Westas L, Rosén I. Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(6):503–11.
 129. Kuratani J, Pearl PL, Sullivan L, Riel-Romero RMS, Cheek J, Stecker M, et al. American clinical neurophysiology society guideline 5: minimum technical standards for pediatric electroencephalography. *J Clin Neurophysiol.* 2016;33(4):320–3.
 130. Lloyd RO, Goulding RM, Filan PM, Boylan GB. Overcoming the practical challenges of electroencephalography for very preterm infants in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr.* 2015;104(2):152–7.
 131. Foreman SW, Thorngate L, Burr RL, Thomas KA. Electrode challenges in amplitude-integrated electroencephalography (aEEG): research application of a novel noninvasive measure of brain function in preterm infants. *Biol Res Nurs.* 2011;13(3):251–9.
 132. Schumacher EM, Westvik AS, Larsson PG, Lindemann R, Westvik J, Stiris TA. Feasibility of long-term continuous EEG monitoring during the first days of life in preterm infants: an automated quantification of the EEG activity. *Pediatr Res.* 2011;69(5):413–7.
 133. El Ters NM, Mathur AM, Jain S, Vesoulis ZA, Zempel JM. Long term electroencephalography in preterm neonates: Safety and quality of electrode types. *Clin Neurophysiol.* 2018;129(7):1366–71.
 134. Cordeiro M, Peinado H, Montes MT, Valverde E. Evaluation of the suitability and clinical applicability of different electrodes for aEEG/cEEG monitoring in the extremely premature infant. *An Paediatr.* 2020;S1695-4033(20)30425-2.
 135. Okah FA, Wickett RR, Pickens WL, Hoath SB. Surface electrical capacitance as a noninvasive bedside measure of epidermal barrier maturation in the newborn infant. *Pediatrics.* 1995;96(4):688–92.
 136. Fridman I, Cordeiro M, Rais-Bahrami K, McDonald N, Reese J, Massaro A, et al. Evaluation of dry sensors for neonatal EEG recordings. *J Clin Neurophysiol.* 2016;33(2):149–55.
 137. Clancy RR, Bergqvist A, Dlugos D. Neonatal electroencephalography. In: *Current practice of*

- clinical electroencephalography. Third Ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
138. Malfilâtre G, Mony L, Hasaerts D, Vignolo-Diard P, Lamblin MD, Bourel-Ponchel E. Technical recommendations and interpretation guidelines for electroencephalography for premature and full-term newborns. *Neurophysiol Clin.* 2021;51(1):35–60.
 139. Prechtl HFR. The behavioural states of the newborn infant (a review). *Brain Res.* 1974;76(2):185–212.
 140. Prechtl HFR. The organization of behavioral states and their dysfunction. *Semin Perinatol.* 1992;16(4):258–63.
 141. Lombroso C. Neonatal polygraphy in full term and preterm infants. Normal and abnormal findings. *J Clin Neurophysiol.* 1985;2(2):105–55.
 142. Curzi- Dascalova L, Peirano P, Morel- Kahn F. Development of sleep states in normal premature and full- term newborns. *Dev Psychobiol.* 1988;21(5):431–44.
 143. Curzi-Dascalova L, Figueroa JM, Eiseet M, Christova E, Virassamy A, D’Allest AM, et al. Sleep state organization in premature infants of less than 35 weeks’ gestational age. *Pediatr Res.* 1993;34(5):624–8.
 144. Curzi-Dascalova L. Développement du sommeil et des fonctions sous contrôle du système nerveux autonome chez le nouveau-né prématuré et à terme. *Arch Pédiatrie.* 1995;2(3):255–62.
 145. Dreyfus-Brisac C, Monod N. Sleeping behaviour in abnormal newborn infants. *Neuropadiatrie.* 1970;1(3):354–66.
 146. Monod N, Guidasci S. Sleep and brain malformation in the neonatal period. *Neuropadiatrie.* 1976;7(3):229–49.
 147. Scher M, Steppe D, Banks. DL. Prediction of lower developmental performances of healthy neonates by neonatal EEG-sleep measures. *Pediatr Neurol.* 1996;14(2):137–44.
 148. Mizrahi EM, Hrachovy R, Kellaway P. Atlas of Neonatal Electroencephalography. Third Ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
 149. Vecchierini MF, André M, D’Allest AM. Normal EEG of premature infants born between 24 and 30 weeks gestational age: terminology, definitions and maturation aspects. *Neurophysiol Clin.* 2007;37(5):311–23.
 150. Pavlidis E, Lloyd RO, Mathieson S, Boylan GB. A review of important electroencephalogram features for the assessment of brain maturation in premature infants. *Acta Paediatr.* 2017;106(9):1394–408.
 151. Weiner SP, Painter MJ, Geva D, Guthrie RD, Scher MS. Neonatal seizures: electroclinical dissociation. *Pediatr Neurol.* 1991;7(5):363–8.
 152. Scher MS, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, Painter MJ. Uncoupling of electrical and clinical expression of neonatal seizures after anti-epileptic drug administration. *Pediatr Neurol.* 1994;11(2):83.
 153. Scher MS, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, Painter MJ. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatr Neurol.* 2003;28(4):277–80.
 154. Tsuchida TN, Wusthoff CJ, Shellhaas RA, Abend NS, Hahn CD, Sullivan JE, et al. American clinical neurophysiology society standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous eeg monitoring in neonates: Report of the american clinical neurophysiology society critical care monitoring committee. *J Clin Neurophysiol.* 2013;30(2):161–73.
 155. Liu A, Hahn J, Heldt G, Coen R. Detection of neonatal seizures through computerized EEG analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992;82(1):30–7.
 156. Navakatikyan MA, Colditz PB, Burke CJ, Inder TE, Richmond J, Williams CE. Seizure detection algorithm for neonates based on wave-sequence analysis. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(6):1190–203.

157. Faul S, Boylan G, Connolly S, Marnane L, Lightbody G. An evaluation of automated neonatal seizure detection methods. *Clin Neurophysiol.* 2005;116(7):1533–41.
158. Holmes G, Lombroso C. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *J Clin Neurophysiol.* 1993;10(3):323–52.
159. Tich SNT, d'Allest AM, Villepin AT de, de Belliscize J, Walls-Esquivel E, Salefranque F, et al. Pathological features of neonatal EEG in preterm babies born before 30 weeks of gestationnal age. *Neurophysiol Clin.* 2007;37(5):325–70.
160. Pavlidis E, Lloyd RO, Boylan GB. EEG-A valuable biomarker of brain injury in preterm infants. *Dev Neurosci.* 2017;39(1–4):23–35.
161. Watanabe K, Hayakawa F, Okumura A. Neonatal EEG: a powerful tool in the assessment of brain damage in preterm infants. *Brain Dev.* 1999;21(6):361–72.
162. Tharp BR, Cukier F, Monod N. The prognostic value of the electroencephalogram in premature infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1981;51(3):219–36.
163. Lloyd RO, O'Toole JM, Livingstone V, Filan PM, Boylan GB. Can EEG accurately predict 2-year neurodevelopmental outcome for preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021;106(5):535–41.
164. Kidokoro H, Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Maruyama K, Kubota T, et al. Chronologic changes in neonatal EEG findings in periventricular leukomalacia. *Pediatrics.* 2009;124(3):e468–75.
165. Tharp BR, Scher MS, Clancy RR. Serial EEGs in normal and abnormal infants with birth weights less than 1200 grams - A prospective study with long term follow-up. *Neuropediatrics.* 1989;20(2):64–72.
166. Le Bihannic A, Beauvais K, Busnel A, De Barace C, Furby A. Prognostic value of EEG in very premature newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(2):2010–3.
167. Hayakawa F, Okumura A, Kato T, Kuno K, Watanabe K. Determination of timing of brain injury in preterm infants with periventricular leukomalacia with serial neonatal electroencephalography. *Pediatrics.* 1999;104(5 D):1077–81.
168. Maruyama K, Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Watanabe K. Prognostic value of EEG depression in preterm infants for later development of cerebral palsy. *Neuropediatrics.* 2002;33(3):133–7.
169. Connell J, De Vries L, Oozeer R, Regev R, Dubowitz LMS, Dubowitz V. Predictive value of early continuous electroencephalogram monitoring in ventilated preterm infants with intraventricular hemorrhage. *Pediatrics.* 1988;82(3):337–43.
170. Watanabe K, Hakamada S, Kuroyanagi M, Yamazaki T, Takeuchi T. Electroencephalographic study of intraventricular hemorrhage in the preterm newborn. *Neuropediatrics.* 1983;14(4):225–30.
171. Biagioni E, Bartalena L, Biver P, Pieri R, Cioni G. Electroencephalographic dysmaturity in preterm infants: a prognostic tool in the early postnatal period. *Neuropediatrics.* 1996;27(19):311–6.
172. Hayakawa F, Okumura A, Kato T, Kuno K, Watanabe K. Disorganized patterns: chronic-stage EEG abnormality of the late neonatal period following severely depressed EEG activities in early preterm infants. *Neuropediatrics.* 2007;28(05):272–5.
173. Hayakawa F, Okumura A, Kato T, Kuno K, Watanabe K. Dysmature EEG pattern in EEGs of preterm infants with cognitive impairment: maturation arrest caused by prolonged mild CNS depression. *Brain Dev.* 1997;19(2):122–5.
174. Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Watanabe K, Kuno K. Developmental outcome and types of chronic-stage EEG abnormalities in preterm infants. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44(11):729–34.
175. Cukier F, André M, Monod N, Dreyfus-Brisac C. Apport de l'E.E.G. au diagnostic des hémorragies intra-ventriculaires du prématuré. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin.*

- 1972;2(3):318–22.
176. Marret S, Parain D, Jeannot E, Eurin D, Fessard C. Positive rolandic sharp waves in the EEG of the premature newborn: a five year prospective study. *Arch Dis Child*. 1992;67:948–51.
177. Baud O, D'Allest AM, Lacaze-Masmonteil T, Zupan V, Nedelcoux H, Boithias C, et al. The early diagnosis of periventricular leukomalacia in premature infants with positive rolandic sharp waves on serial electroencephalography. *J Pediatr*. 1998;132(5):813–7.
178. Hayashi-Kurahashi N, Kidokoro H, Kubota T, Maruyama K, Kato Y, Kato T, et al. EEG for predicting early neurodevelopment in preterm infants: an observational cohort study. *Pediatrics*. 2012;130(4):897.
179. Périvier M, Rozé J-C, Gascoin G, Hanf M, Branger B, Rouger V, et al. Neonatal EEG and neurodevelopmental outcome in preterm infants born before 32 weeks. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2016;101(3):F253–9.
180. Pavlidis E, Lloyd RO, Livingstone V, O'Toole JM, Filan PM, Pisani F, et al. A standardised assessment scheme for conventional EEG in preterm infants. *Clin Neurophysiol*. 2020;131(1):199–204.
181. Niemarkt HJ, Jennekens W, Pasman JW, Katgert T, Van Pul C, Gavilanes AWD, et al. Maturation changes in automated EEG spectral power analysis in preterm infants. *Pediatr Res*. 2011;70(5):529–34.
182. Schumacher EM, Larsson PG, Sinding-Larsen C, Aronsen R, Lindeman R, Skjeldal OH, et al. Automated spectral EEG analyses of premature infants during the first three days of life correlated with developmental outcomes at 24 months. *Neonatology*. 2013;103(3):205–12.
183. Suppiej A, Cainelli E, Cappellari A, Trevisanuto D, Balao L, Di Bono MG, et al. Spectral analysis highlight developmental EEG changes in preterm infants without overt brain damage. *Neurosci Lett*. 2017;649:112–5.
184. Maynard D, Prior PF, Scott DF. A continuous monitoring device for cerebral activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1969;27(7):672–3.
185. Prior PF, Maynard DE, Sheaff PC, Simpson BR, Strunin L, Weaver EJM, et al. Monitoring cerebral function: clinical experience with new device for continuous recording of electrical activity of brain. *Br Med J*. 1971;2(5764):736–8.
186. Prior PF, Virden R, Maynard DE. An EEG device for monitoring seizure discharges. *Epilepsia*. 1973;14:367–72.
187. Maynard D, Cohen R, Viniker D. Intrapartum fetal monitoring with the cerebral function monitor. *Br J Obstet Gynaecol*. 1979;86(12):941–7.
188. Viniker D, Maynard D, Scott D. Cerebral function monitor studies in neonates. *Clin Electroencephalogr*. 1984;15(4):185–92.
189. Verma UL, Archbald F, Tejani N, Handwerker SM. Cerebral function monitor in the neonate. I: normal patterns. *Dev Med Child Neurol*. 1984;26:154–61.
190. Thornberg E, Thiringer K. Normal pattern of the cerebral function monitor trace. *Acta Paediatr Scand*. 1990;79:20–5.
191. Hellstrom-Westas L, Rosen I, Svenningsen NW. Cerebral function monitoring during the first week of life in extremely small low birth weight (ESLBW) infants. *Neuropediatrics*. 1991;22(1):27–32.
192. Archbald F, Verma UL, Tejani N, Handwerker SM. Cerebral function monitor in the neonate. II: birth asphyxia. *Dev Med Child Neurol*. 1984;26:162–8.
193. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9460):663–70.
194. Azzopardi D V., Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1349–58.

195. Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, De Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics*. 2010;126(1):e131–9.
196. Zhang D, Ding H. Calculation of compact amplitude-integrated EEG tracing and upper and lower margins using raw EEG data. *Health*. 2013;05:885–91.
197. Rosén I. The physiological basis for continuous electroencephalogram monitoring in the neonate. *Clin Perinatol*. 2006;33(3):593–611.
198. El-Dib M, Chang T, Tsuchida TN, Clancy RR. Amplitude-integrated electroencephalography in neonates. *Pediatr Neurol*. 2009;41(5):315–26.
199. Wusthoff CJ, Shellhaas RA, Clancy RR. Limitations of single-channel EEG on the forehead for neonatal seizure detection. *J Perinatol*. 2009;29(3):237–42.
200. Arnaez J, Sanchez-Acosta CG, Fasce J, Garcia-Alix A. Usefulness of two-channel amplitude-integrated EEG recording in a neonatal setting. *J Matern Neonatal Med*. 2021;34(14):2248–58.
201. Hellström-Westas L, de Vries LS, Rosén I. Atlas of amplitude-integrated EEGs in the newborn. 2nd ed. CRC Press; 2008.
202. Burdjalov VF, Baumgart S, Spitzer AR. Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates. *Pediatrics*. 2003;112(4):855–61.
203. De Vries LS, Hellström-Westas L. Role of cerebral function monitoring in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(3):201–7.
204. Al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics*. 1999;103(6):1263–71.
205. Hellstrom-Westas L, Rosen I, de Vries LS, Greisen G. Amplitude-integrated EEG classification and interpretation in preterm and term infants. *Neoreviews*. 2006;7(2):e76–87.
206. Hellström-Westas L. Continuous electroencephalography monitoring of the preterm infant. *Clin Perinatol*. 2006;33(3):633–47.
207. Greisen G, Hellström-Westas L, Lou H, Rosen I, Svenningsen NW. EEG depression and germinal layer haemorrhage in the newborn. *Acta Paediatr Scand*. 1987;76:519–25.
208. Greisen G, Hellström-Vestas L, Lou H, Rosen I, Svenningsen N. Sleep-waking shifts and cerebral blood flow in stable preterm infants. *Pediatr Res*. 1985;19(11):1156–9.
209. Hellström-Westas L, Klette H, Thorngren-Jerneck K, Rosén I. Early prediction of outcome with aEEG in preterm infants with large intraventricular hemorrhages. *Neuropediatrics*. 2001;32(6):319–24.
210. Olischar M, Klebermass K, Kuhle S, Hulek M, Kohlhauser C, Rücklinger E, et al. Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks' gestational age. *Pediatrics*. 2004;113(1):e61–6.
211. Sisman J, Campbell DE, Brion LP. Amplitude-integrated EEG in preterm infants: Maturation of background pattern and amplitude voltage with postmenstrual age and gestational age. *J Perinatol*. 2005;25(6):391–6.
212. Zhang D, Liu Y, Hou X, Zhou C, Luo Y, Ye D, et al. Reference values for amplitude-integrated EEGs in infants from preterm to 3.5 months of age. *Pediatrics*. 2011;127:e1280–1287.
213. Kuint J, Turgeman A, Torjman A. Characteristics of amplitude-integrated electroencephalogram in premature infants. *J Child Neurol*. 2007;22(3):277–81.
214. Herbertz S, Pulzer F, Gebauer C, Panhofer M, Robel-Tillig E, Knüpfer M. The effect of maturation and sedation on amplitude-integrated electroencephalogram of the preterm neonate: results of a prospective study. *Acta Paediatr*. 2006;95(11):1394–9.
215. Soubasi V, Mitsakis K, Nakas CT, Petridou S, Sarafidis K, Griva M, et al. The influence of extrauterine life on the aEEG maturation in normal preterm infants. *Early Hum Dev*. 2009;85(12):761–5.
216. Lee HJ, Kim LH, Kim S, Sim H, Kim ES, Choi CW, et al. Effects of postnatal age and aminophylline on the maturation of amplitude-integrated electroencephalography activity in

- preterm infants. *Neonatology*. 2010;98(3):245–53.
217. Kuhle S, Klebermas K, Olischar M, Hulek M, Prusa A, Kohlhauser C, et al. Sleep-wake cycles in preterm infants below 30 weeks of gestational age. Preliminary results of a prospective amplitude-integrated EEG study. *Wien Klin Wochenschr*. 2001;113(7–8):219–23.
218. Kidokoro H, Inder T, Okumura A, Watanabe K. What does cyclicity on amplitude-integrated EEG mean. *J Perinatol*. 2012;32(8):565–9.
219. Scher MS, Johnson MW, Holditch-Davis D. Cyclicity of neonatal sleep behaviors at 25 to 30 weeks' postconceptional age. *Pediatr Res*. 2005;57(6):879–82.
220. Han Y, Fu N, Liang J, Cui Y, Zhang Y, Li J, et al. Evaluation of maturity of sleep states in preterm infants using conventional and amplitude-integrated electroencephalography. *Sleep Med*. 2020;68:154–9.
221. Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Natsume J, Watanabe K. Evaluation of brain maturation in pre-term infants using conventional and amplitude-integrated electroencephalograms. *Clin Neurophysiol*. 2011;122(10):1967–72.
222. Klebermass K, Kuhle S, Olischar M, Rücklinger E, Pollak A, Weninger M. Intra- and extrauterine maturation of amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks of gestation. *Biol Neonate*. 2006;89(2):120–5.
223. Niemarkt HJ, Andriessen P, Peters CHL, Pasman JW, Blanco CE, Zimmermann LJ, et al. Quantitative analysis of amplitude-integrated electroencephalogram patterns in stable preterm infants, with normal neurological development at one year. *Neonatology*. 2010;97(2):175–82.
224. Shany E, Meledin I, Gilat S, Yogev H, Golan A, Berger I. In and ex utero maturation of premature infants electroencephalographic indices. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(2):270–6.
225. Nunes ML, Da Costa JC, Moura-Ribeiro MVL. Polysomnographic quantification of bioelectrical maturation in preterm and fullterm newborns at matched conceptional ages. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997;102(3):186–91.
226. Shellhaas RA, Clancy RR. Characterization of neonatal seizures by conventional EEG and single-channel EEG. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(10):2156–61.
227. Toet MC, Van der Meij W, De Vries LS, Uiterwaal CSPM, Van Huffelen KC. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated electroencephalogram (cerebral function monitor) and standard electroencephalogram in neonates. *Pediatrics*. 2002;109(5):772–9.
228. Lommen C, Pasman J, van Kranen V, Andriessen P, Cluitmans P, van Rooij LG, et al. An algorithm for the automatic detection of seizures in neonatal amplitude-integrated EEG. *Acta Paediatr*. 2007;96(5):674–80.
229. Ryu S, Back S, Lee S, Seo H, Park C, Lee K, et al. Pilot study of a single-channel EEG seizure detection algorithm using machine learning. *Child's Nerv Syst*. 2021;37:2239–44.
230. Vilan A, Mendes Ribeiro J, Striano P, Weckhuysen S, Weeke L, Brilstra E, et al. A distinctive ictal amplitude-integrated electroencephalography pattern in newborns with neonatal epilepsy associated with KCNQ2 mutations. *Neonatology*. 2017;112(4):387–93.
231. Shellhaas R, Soaita A, Clancy R. Sensitivity of amplitude-integrated electroencephalography for neonatal seizure detection. *Pediatrics*. 2007 Oct;120(4):770–7.
232. Shah DK, Mackay M, Lavery S, Watson S, Harvey A, Zempel J, et al. Accuracy of bedside electroencephalographic monitoring in comparison with simultaneous continuous conventional electroencephalography for seizure detection in term infants. *Pediatrics*. 2008 Jun;121(6):1146–54.
233. Stevenson NJ, Lauronen L, Vanhatalo S. The effect of reducing EEG electrode number on the visual interpretation of the human expert for neonatal seizure detection. *Clin Neurophysiol*. 2018;129(1):265–70.
234. Mastrangelo M, Fiocchi I, Fontana P, Gorgone G, Lista G, Belcastro V. Acute neonatal encephalopathy and seizures recurrence: a combined aEEG/EEG study. *Seizure*. 2013;22(9):703–7.

235. Rennie J, Chorley G, Boylan G, Pressler R, Nguyen Y, Hooper R. Non-expert use of the cerebral function monitor for neonatal seizure detection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(1):F37-40.
236. Hagmann C, Robertson N, Azzopardi D. Artifacts on electroencephalograms may influence the amplitude-integrated EEG classification: a qualitative analysis in neonatal encephalopathy. *Pediatrics.* 2006 Dec;118(6):2552-4.
237. Evans E, Koh S, Lerner JT, Sankar R, Garg M. Accuracy of amplitude integrated EEG in a neonatal cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(3):169-73.
238. Rakshashbuvankar A, Rao S, Palumbo L, Ghosh S, Nagarajan L. Amplitude integrated electroencephalography compared with conventional video EEG for neonatal seizure detection: a diagnostic accuracy study. *J Child Neurol.* 2017 Aug 1;32(9):815-22.
239. Rakshashbuvankar AA, Wagh D, Athikarisamy SE, Davis J, Nathan EA, Palumbo L, et al. Inter-rater reliability of amplitude-integrated EEG for the detection of neonatal seizures. *Early Hum Dev.* 2020;143:105011.
240. Hellstrom-westas L, Rosen I, Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Arch Dis Child.* 1995;72:34-8.
241. Eken P, Toet MC, Groenendaal F, De Vries LS, De Vries LS. Predictive value of early neuroimaging, pulsed Doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child.* 1995;73:F75-80.
242. ter Horst HJ, Sommer C, Bergman KA, Fock JM, Van Weerden TW, Bos AF. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates. *Pediatr Res.* 2004;55(6):1026-33.
243. Benavente-Fernández I, Lubián-López SP, Jiménez-Gómez G, Lechuga-Sancho AM, Garcia-Alloza M. Low-voltage pattern and absence of sleep-wake cycles are associated with severe hemorrhage and death in very preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2015;174(1):85-90.
244. Natalucci G, Rousson V, Bucher HU, Bernet V, Hagmann C, Latal B. Delayed cyclic activity development on early amplitude-integrated EEG in the preterm infant with brain lesions. *Neonatology.* 2013;103(2):134-40.
245. Kidokoro H, Kubota T, Hayashi N, Hayakawa M, Takemoto K, Kato Y, et al. Absent cyclic activity on aEEG within the first 24 h is associated with brain damage in preterm infants. *Neuropediatrics.* 2010;41(6):241-5.
246. Bowen JR, Paradisis M, Shah D. Decreased aEEG continuity and baseline variability in the first 48 hours of life associated with poor short-term outcome in neonates born before 29 weeks gestation. *Pediatr Res.* 2010;67(5):538-44.
247. Olischar M, Klebermass K, Kuhle S, Hulek M, Messerschmidt A, Weninger M. Progressive posthemorrhagic hydrocephalus leads to changes of amplitude-integrated EEG activity in preterm infants. *Child's Nerv Syst.* 2004;20(1):41-5.
248. Scoppa A, Casani A, Cocca F, Coletta C, De Luca MG, Di Manso G, et al. aEEG in preterm infants. *J Matern Neonatal Med.* 2012;25(Suppl.4):131-2.
249. Wikström S, Pupp IH, Rosén I, Norman E, Fellman V, Ley D, et al. Early single-channel aEEG/EEG predicts outcome in very preterm infants. *Acta Paediatr.* 2012;101(7):719-26.
250. Vesoulis ZA, Inder TE, Woodward LJ, Buse B, Vavasseur C, Mathur AM. Early electrographic seizures, brain injury, and neurodevelopmental risk in the very preterm infant. *Pediatr Res.* 2014;75(4):564-9.
251. Bruns N, Dransfeld F, Hüning B, Hobrecht J, Storbeck T, Weiss C, et al. Comparison of two common aEEG classifications for the prediction of neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2017;176(2):163-71.
252. Reynolds LC, Pineda RG, Mathur A, Vavasseur C, Shah DK, Liao S, et al. Cerebral maturation on

- amplitude-integrated electroencephalography and perinatal exposures in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2014;103(3):96–100.
253. Welch C, Helderman J, Williamson E, O’Shea TM. Brain wave maturation and neurodevelopmental outcome in extremely low gestational age neonates. *J Perinatol.* 2013;33(11):867–71.
254. Burger C, Hammerl M, Neubauer V, Pupp Peglow U, Kiechl-Kohlendorfer U, Griesmaier E. Early preterm infants with abnormal psychomotor neurodevelopmental outcome at age two show alterations in amplitude-integrated electroencephalography signals. *Early Hum Dev.* 2020;141:104935.
255. El Ters NM, Vesoulis ZA, Liao SM, Smyser CD, Mathur AM. Term-equivalent functional brain maturational measures predict neurodevelopmental outcomes in premature infants. *Early Hum Dev.* 2018;119:68–72.
256. Bell AH, Greisen G, Pryds O. Comparison of the effects of phenobarbitone and morphine administration on EEG activity in preterm babies. *Acta Paediatr.* 1993;82(1):35–9.
257. Nguyen The Tich S, Vecchierini MF, Debillon T, Péréon Y. Effects of sufentanil on electroencephalogram in very and extremely preterm neonates. *Pediatrics.* 2003;111(1):123–8.
258. Tataranno M, Gui L, Hellström-Westas L, Toet M, Groenendaal F, Claessens N, et al. Morphine affects brain activity and volumes in preterms: an observational multi-center study. *Early Hum Dev.* 2020;144:104970.
259. Natalucci G, Hagmann C, Bernet V, Bucher H, Rousson V, Latal B. Impact of perinatal factors on continuous early monitoring of brain electrocortical activity in very preterm newborns by amplitude-integrated EEG. *Pediatr Res.* 2014;75(6):774–80.
260. Peled M, Abuhatzira A, Novack L, Meledin I, Shany E. Effect of morphine on cerebral activity of extremely premature infants. *Early Hum Dev.* 2020;151:105241.
261. De Wel O, Van Huffel S, Lavanga M, Jansen K, Dereymaeker A, Dudink J, et al. Relationship between early functional and structural brain developments and brain injury in preterm infants. *Cerebellum.* 2021;20(4):556–68.
262. Olischar M, Klebermass K, Waldhoer T, Pollak A, Weninger M. Background patterns and sleep-wake cycles on amplitude-integrated electroencephalography in preterms younger than 30 weeks gestational age with peri-/intraventricular haemorrhage. *Acta Paediatr.* 2007;96(12):1743–50.
263. Shah D, Zempel J, Barton T, Lukas K, Inder T. Electrographic seizures in preterm infants during the first week of life are associated with cerebral injury. *Pediatr Res.* 2010;67(1):102–6.
264. Chalak LF, Sikes NC, Mason MJ, Kaiser JR. Low-voltage aEEG as predictor of intracranial hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Neurol.* 2011;44(5):364–9.
265. Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Natsume J, Hayakawa M. Amplitude-integrated electroencephalography in preterm infants with cystic periventricular leukomalacia. *Early Hum Dev.* 2011;87(3):217–21.
266. Soubasi V, Mitsakis K, Sarafidis K, Griva M, Nakas CT, Drossou V. Early abnormal amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) is associated with adverse short-term outcome in premature infants. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(6):625–30.
267. Song J, Xu F, Wang L, Gao L, Guo J, Xia L, et al. Early amplitude-integrated electroencephalography predicts brain injury and neurological outcome in very preterm infants. *Sci Rep.* 2015;5:1–9.
268. Magalhães LVS, Winckler MIB, Bragatti JA, Procianoy RS, Silveira RC. Early amplitude-integrated electroencephalogram as a predictor of brain injury in newborns with very low birth weight: a cohort study. *J Child Neurol.* 2018;33(10):659–63.
269. Meledin I, Tzur-Sebton H, Noyman I, Friger M, Hazan G, Shany E. Seizures in premature infants born at less than 28 weeks’ gestation. *Neonatology.* 2019;115(3):247–55.
270. Klebermass K, Olischar M, Waldhoer T, Fuiko R, Pollak A, Weninger M. Amplitude-integrated

- EEG pattern predicts further outcome in preterm infants. *Pediatr Res.* 2011;70(1):102–8.
271. Ralser E, Neubauer V, Pupp-peglow U, Kiechl-kohlendorfer U, Elkegriesmaieri-medacat EG. Amplitude-integrated electroencephalography can predict neurodevelopmental outcome at 12 months of corrected age in very preterm infants. *Acta Paediatr.* 2017;106:594–600.
272. Middel RG, Brandenburg N, Van Braeckel KNJA, Bos AF, Horst HJT. The predictive value of amplitude-integrated electroencephalography in preterm infants for IQ and other neuropsychological outcomes at early school age. *Neonatology.* 2018;113(4):287–95.
273. Hüning B, Storbeck T, Bruns N, Dransfeld F, Hobrecht J, Karpienski J, et al. Relationship between brain function (aEEG) and brain structure (MRI) and their predictive value for neurodevelopmental outcome of preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2018;177(8):1181–9.
274. Feldmann M, Rousson V, Nguyen TD, Bernet V, Hagmann C, Latal B, et al. Cognitive outcome of early school-aged children born very preterm is not predicted by early short-term amplitude-integrated electroencephalography. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2020;109(1):78–84.
275. Quero J. Monitorización cerebral del recién nacido. Espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS). In: *Bases fisiopatológicas del cuidado intensivo neonatal.* España: Eds. Díaz de Santos; 2020. p. 293–304.
276. Pellicer A, Bravo M del C. Near-infrared spectroscopy: a methodology-focused review. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(1):42–9.
277. Plomgaard AM, Alderliesten T, van Bel F, Benders M, Claris O, Cordeiro M, et al. No neurodevelopmental benefit of cerebral oximetry in the first randomised trial (SafeBoosC II) in preterm infants during the first days of life. *Acta Paediatr.* 2019;108(2):275–81.
278. Katheria AC, Stout J, Morales AL, Poeltler D, Rich WD, Steen J, et al. Association between early cerebral oxygenation and neurodevelopmental impairment or death in premature infants. *J Perinatol.* 2021;41(4):743–8.
279. Sheth RD, Hobbs GR, Mullett M. Neonatal seizures: incidence, onset, and etiology by gestational age. *J Perinatol.* 1999;19(1):40–3.
280. Glass H, Shellhaas R, Tsuchida T, Chang T, Wusthoff C, Chu C, et al. Seizures in preterm neonates: a multicenter observational cohort study. *Pediatr Neurol.* 2017;72:19–24.
281. Scher MS, Aso K, Beggarly ME, Hamid MY, Steppe DA, Painter MJ. Electrographic seizures in preterm and full-term neonates: clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. *Pediatrics.* 1993;91(1):128–34.
282. Vesoulis Z, Alexopoulos D, Rogers C, Neil J, Smyser C. Seizure burden in preterm infants and smaller brain volume at term-equivalent age. *Pediatr Res.* 2021;10.1038/s41390-021-01542-2.
283. Lloyd RO, O’Toole JM, Pavlidis E, Filan PM, Boylan GB. Electrographic seizures during the early postnatal period in preterm infants. *J Pediatr.* 2017;187(085249):18-25.e2.
284. Murray D, Boylan G, Ali I, Ryan C, Murphy B, Connolly S. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(3):F187-191.
285. Malone A, Ryan C, Fitzgerald A, Burgoyne L, Connolly S, Boylan G. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia.* 2009;50(9):2097–101.
286. Kohelet D, Shochat R, Lusky A, Reichman B. Risk factors for neonatal seizures in very low birthweight infants: population-based survey. *J Child Neurol.* 2004;19(2):123–8.
287. Weeke LC, van Ooijen IM, Groenendaal F, van Huffelen AC, van Haastert IC, van Stam C, et al. Rhythmic EEG patterns in extremely preterm infants: classification and association with brain injury and outcome. *Clin Neurophysiol.* 2017;128(12):2428–35.
288. Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Itomi K, Maruyama K, Kubota T, et al. Ictal electroencephalographic findings of neonatal seizures in preterm infants. *Brain Dev.* 2008;30(4):261–8.
289. Janáčková S, Boyd S, Yozawitz E, Tsuchida T, Lamblin MD, Gueden S, et al.

-
- Electroencephalographic characteristics of epileptic seizures in preterm neonates. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(8):2721–7.
290. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. 2013;13:59.
291. Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W. CRIB II : an update of the clinical risk index for babies score. *Lancet.* 2003;361(9371):1789–91.
292. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978;187:1–7.
293. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. In: *Volpe’s Neurology of the Newborn.* Elsevier; 2018. p. 637–98.
294. Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Arch Dis Child.* 1981;56(12):900–4.
295. Davies MW, Swaminathan M, Chuang SL, Betheras FR. Reference ranges for the linear dimensions of the intracranial ventricles in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82(3):218–23.
296. Leijser LM, De Bruïne FT, Van Der Grond J, Steggerda SJ, Walther FJ, Van Wezel-Meijler G. Is sequential cranial ultrasound reliable for detection of white matter injury in very preterm infants? *Neuroradiology.* 2010;52(5):397–406.
297. Norman E, Wikström S, Rosén I, Fellman V, Hellström-westas L. Premedication for intubation with morphine causes prolonged depression of electrocortical background activity in preterm infants. *Pediatr Res.* 2013;73(1):87–94.
298. Van Den Berg E, Lemmers PMA, Toet MC, Klaessens JHG, Van Bel F. Effect of the “InSurE” procedure on cerebral oxygenation and electrical brain activity of the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(1):53–8.
299. Ancora G, Lago P, Garetti E, Pirelli A, Merazzi D, Pierantoni L, et al. Follow-up at the corrected age of 24 months of preterm newborns receiving continuous infusion of fentanyl for pain control during mechanical ventilation. *Pain.* 2017;158(5):840–5.
300. Ranger M, Synnes AR, Vinall J, Grunau RE. Internalizing behaviours in school-age children born very preterm are predicted by neonatal pain and morphine exposure. *Eur J Pain.* 2014;18(6):852.
301. Puia-Dumitrescu M, Comstock B, Li S, Heagerty P, Perez K, Law J, et al. Assessment of 2-year neurodevelopmental outcomes in extremely preterm infants receiving opioids and benzodiazepines. *JAMA.* 2021;4(7):e2115998.
302. Pisani F, Barilli A, Sisti L, Bevilacqua G, Seri S. Preterm infants with video-EEG confirmed seizures: outcome at 30 months of age. *Brain Dev.* 2008;30(1):20–30.
303. Davis AS, Hintz SR, Van Meurs KP, Li L, Das A, Stoll BJ, et al. Seizures in extremely low birth weight infants are associated with adverse outcome. *J Pediatr.* 2010;157(5):720-725.e2.
304. Shah DK, De Vries LS, Hellström-Westas L, Toet MC, Inder TE. Amplitude-integrated electroencephalography in the Newborn: a valuable tool. *Pediatrics.* 2008;122(4):863–5.
-

8. Glosario

8. GLOSARIO

Amplificador. En los aEEG/EEG digitales se encuentra en el panel o caja a la que se conectan los electrodos. Tiene 2 funciones: a) discriminar diferencia de voltajes entre electrodos y eliminar las señales que sean comunes (interferencias eléctricas cuyo origen no está en el cerebro y suelen afectar de igual manera a todos los electrodos de superficie, p.ej la corriente alterna de los aparatos eléctricos -50Hz en Europa y 60Hz en EEUU-); b) amplificar el voltaje registrado por cada electrodo, es decir, establecer en el eje Y de la gráfica de EEG cuántos mm de altura representan a cada μV (esta medida es lo que se llama *sensibilidad*).

Amplitud. Se mide en μV . Mide la altura total pico a pico de la onda, es decir, desde el pico máximo de la deflexión positiva hasta el pico máximo de la deflexión negativa. Cabe destacar que el procesamiento de señal del EEG para obtener el aEEG hace que los rangos de amplitud normal sean diferentes al rectificar el voltaje convirtiendo los valores negativos en positivos. Además, en el MFC, las opciones de escalas de voltaje o sensibilidad ($\mu\text{V}/\text{mm}$) del EEG crudo son diferentes a las utilizadas en los EEG convencionales.

Artefacto. Actividad eléctrica no generada en el cerebro que contamina el EEG.

Brote-supresión [definición para aEEG]. Trazado discontinuo con la banda densa por debajo de $2\mu\text{V}$, sin variabilidad en el margen inferior (rectilíneo) y brotes con amplitud $> 25\mu\text{V}$.

Brote-supresión [definición para EEG]. Brotes de actividad eléctrica anómala de 1 a 10 segundos separados por IBIs prolongados y muy suprimidos ($< 5\mu\text{V}$). Es un trazado sin variabilidad espontánea y arreactivo a la estimulación externa. Dentro de los brotes no se identifican patrones ni grafoelementos normales.

Canal o Derivación. Representación gráfica de la diferencia de voltaje entre dos electrodos. A la izquierda de cada canal aparecerá el nombre de los electrodos enfrentados.

Cohorte. Conjunto de individuos de una población que comparten una misma experiencia de un suceso, generalmente la exposición a un mismo factor de riesgo.

Crecimiento intrauterino retardado. Percentil de peso al nacimiento ≤ 3 con o sin alteración del flujo Doppler fetal o percentil de peso al nacimiento ≤ 10 con alteración del flujo Doppler fetal.

Crisis eléctrica. Descarga súbita y anómala, de al menos 10 segundos de duración, consistente en una actividad rítmica y repetitiva de ondas que evolucionan en amplitud, frecuencia y morfología, con un comienzo y cese bien delimitados de duración y voltaje variables.

Derivación. ver “canal”.

Desviación estándar o desviación típica. Medida que cuantifica la variación o dispersión de un conjunto de datos numéricos. Se expresa en las mismas unidades que los datos a partir de los que se calcula. Para una variable que sigue una distribución normal, la media ± 1 desviación estándar incluye el 68% de los valores, la media ± 2 desviaciones estándar incluye el 95% de los valores y la media ± 3 desviaciones estándar incluye el 99% de los valores.

Discontinuidad excesiva [término para EEG]. Trazado en el que los IBIs son demasiado prolongados o atenuados para la EPM. Sin embargo, en los brotes de actividad se identifican algunos patrones y grafoelementos adecuados para la edad además de ser un trazado variable y reactivo.

Displasia broncopulmonar. Enfermedad pulmonar crónica que, como consecuencia de múltiples factores, añadidos a la inmadurez de la vía aérea, provoca una disminución del crecimiento pulmonar, tanto de la vía aérea como de los vasos pulmonares, dando lugar a una limitación en la función respiratoria de grado variable. Se diferencian 2 grupos para el diagnóstico según la edad gestacional: los nacidos con menos de 32 semanas de gestación y los \geq a 32 semanas. En todos ellos, el común denominador es la necesidad de $FiO_2 > 21\%$ durante al menos 28 días, siendo el momento del diagnóstico para los $<$ de 32 semanas de gestación las 36 semanas posmenstruales, y para los ≥ 32 semanas, los 56 días de vida posnatal o el alta, lo que ocurra antes. Según la necesidad de oxígeno en el momento del diagnóstico se clasifica en: leve (ya no necesita oxígeno), moderada (necesita $FiO_2 < 30\%$) y grave (necesita $FiO_2 > 30\%$ y/o presión positiva continua).

EEG o cEEG. Electroencefalograma convencional. Representación gráfica de la actividad eléctrica en el córtex. La señal registrada se representa en una gráfica de voltaje/amplitud (eje Y = μ Voltios) – tiempo (eje X = segundos) y representa el cambio en el tiempo de la diferencia de potencial eléctrico entre dos puntos del cuero cabelludo.

Enterocolitis necrosante (NEC). Patología digestiva adquirida. La primera clasificación descrita y aún una de las más utilizadas es la de Bell: estadio I o sospecha de NEC (signos sistémicos e intestinales leves con radiografía normal o inespecífica), estadio II o NEC confirmada (signos sistémicos e intestinales moderados, signos radiológicos específicos –neumatosis, gas en sistema portal- y alteraciones analíticas –trombopenia, leucopenia, acidosis metabólica-) y estadio III o avanzada (afectación sistémica grave, signos clínicos de peritonitis, neumoperitoneo y alteraciones analítica –acidosis metabólica y respiratoria, trombopenia, leucopenia, neutropenia, coagulación intravascular diseminada, proteína C reactiva muy elevada).

EPM. Edad postmenstrual. Equivale a sumar la edad gestacional (semanas) a la edad cronológica en semanas.

Ejemplo: Edad gestacional 25+2semanas. Edad cronológica 50 días = 7semanas + 1 día. Edad postmenstrual 32+3semanas.

Epoch. Intervalo de tiempo.

Electrodo de referencia. Electrodo utilizado en el montaje referencial común y que además elimina la posible señal de ruido de los propios electrodos (común a todos) y las contaminaciones eléctricas cuyo origen no está en el cerebro. Se suele colocar en la zona retroauricular. Una elevada impedancia en este electrodo puede implicar la aparición de artefactos en el EEG.

Electrodo de tierra. Electrodo de escape para eliminar la electricidad que no interesa así como cerrar el circuito y poder medir la impedancia. Reduce las interferencias eléctricas cuyo origen no está en el cerebro y suelen afectar de igual manera a todos los electrodos de superficie, p.ej la corriente alterna de los aparatos eléctricos (50Hz en Europa y 60Hz en EEUU). Se suele colocar en la zona retroauricular o en la frente pero se podría colocar en cualquier parte del cuerpo. Una elevada impedancia en este electrodo puede implicar la aparición de artefactos en el EEG.

Especificidad de un test diagnóstico. Proporción de pacientes sin la enfermedad que tienen un resultado negativo en el test, es decir, el cociente entre los verdaderos negativos y el total de sujetos no enfermos.

Estudio de cohortes. Estudio epidemiológico, observacional, analítico, longitudinal prospectivo o retrospectivo, en el que los individuos que componen los grupos de estudio se seleccionan en función de la presencia de una determinada característica o exposición a un factor de riesgo. Estos individuos no tienen al principio del estudio la enfermedad de interés y son seguidos durante un cierto periodo de tiempo para observar la frecuencia con que la enfermedad aparece en cada uno de los grupos.

Filtros de frecuencia. Filtros que eliminan las señales bioeléctricas con frecuencias por encima o por debajo del rango de las frecuencias de onda propias de la actividad cerebral.

-aEEG: se eliminan señales por debajo de 2Hz y por encima de 15Hz.

-EEG: se eliminan señales por debajo de 0.5Hz y por encima de 35-70Hz.

Frecuencia. Número de veces que una onda se repite en un segundo. Se expresa en ciclos/segundo o Herzios (Hz). Las frecuencias de las ondas eléctricas cerebrales se clasifican en delta (<4Hz), theta (4-7Hz), alfa (8-13Hz) y beta (>14Hz).

Grafoelementos. Son patrones o complejos normales que forman parte del trazado de fondo. Son característicos de determinadas edades postmenstruales y por lo tanto ayudan a establecer la evolución madurativa de la función cerebral. Ejemplos: “delta brushes o cepillos delta”, “encoches frontalis u ondas agudas frontales”, “theta bursts o brotes theta”, etc.

IBI. Intervalo interbrote. Periodos de atenuación de la actividad cerebral.

Impedancia. Oposición o resistencia al paso de la corriente entre la superficie de la corteza cerebral y el cuero cabelludo. Se mide tras la colocación de los electrodos para evaluar el contacto entre el electrodo y el cuero cabelludo. Idealmente debería ser inferior a $5K\Omega$ (kilo ohmios), sin embargo, las guías de neurofisiología aceptan impedancias menores de 10 KOhms, especialmente en neonatos, para evitar manipulaciones excesivas o abrasiones cutáneas al intentar eliminar la capa más superficial seca de epidermis y humedecer el estrato córneo para mejorar la conductividad. Una impedancia elevada en un electrodo puede: a) atenuar el voltaje detectado por el electrodo afecto y, por tanto, falsear la amplitud de onda en el EEG (falsea la diferencia de voltaje entre los dos electrodos enfrentados); b) aparición de artefactos, es decir, señales eléctricas que deberían ser comunes a ambos electrodos y por ello anuladas, de detectarían con diferente voltaje en cada electrodo y por ello se integrarían en el EEG.

Inactivo [definición para aEEG]. Trazado muy suprimido, sin apenas actividad, con márgenes superior e inferior por debajo de $5\mu V$.

Inactivo [definición para EEG]. Se define como la ausencia de actividad cerebral $\geq 2\mu V$ revisando el trazado con una sensibilidad de $2\mu V/mm$. Es un trazado sin variabilidad y arreactivo.

Monitor de función cerebral (MFC). Aparato que graba y muestra en su pantalla el trazado de aEEG. Hay aparatos de EEG multicanal que pueden procesar la señal de aEEG y hay aparatos específicos para aEEG que sólo registran 1 o 2 canales de EEG.

Montaje. Combinación de canales que se utilizan en un registro y que por tanto aparecen en la pantalla del EEG.

Niveles asistenciales en Neonatología. En función del número de partos, el área de referencia y las prestaciones que ofertan, las unidades neonatales se clasifican en niveles I, II, y III. Nivel I: toda maternidad deberá contar al menos con una unidad neonatal de estas características que atenderá gestaciones de bajo riesgo, recién nacidos a término sanos y recién nacidos de 35-37 semanas de edad gestacional fisiológicamente estables. Nivel II: todo hospital con al menos 1.000 partos/año en su área de referencia deberá disponer de una unidad de estas características que atenderá a gestaciones complicadas seleccionadas y recién nacidos > 32 semanas de gestación y $> 1.500g$ (nivel IIA: sin necesidad de

ventilación invasiva o canalización arterial; nivel IIB: posibilidad de ofrecer ventilación mecánica convencional breve < 24 horas). Nivel III: debe disponer de al menos 2.000 partos/año en su área de referencia; se distinguen 3 subniveles: nivel IIIA que atiende a gestaciones complicadas seleccionadas, recién nacidos de > 28 semanas de gestación y > 1.000 g, recién nacidos que precisen ventilación mecánica convencional y/o procedimientos quirúrgicos menores; nivel IIIB que atiende a todas las gestaciones complicadas y recién nacidos de cualquier edad gestacional, dispone de ventilación de alta frecuencia y óxido nítrico y de cirugía pediátrica para intervención quirúrgica mayor con disponibilidad inmediata; nivel IIIC: además de todo lo anterior dispone de ECMO y cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

Parálisis cerebral. Trastorno motor permanente y no progresivo que se caracteriza por un control anormal del movimiento y la postura; y que se produce a consecuencia de una agresión sobre el sistema nervioso en desarrollo. Es un trastorno heterogéneo en su etiología, patología, expresión clínica y gravedad de la discapacidad a la que da lugar.

Prematuro, niño. Neonato nacido antes de la semana 37 de gestación. Se dividen en subcategorías según la edad gestacional:

- Prematuros extremos: edad gestacional < 28 semanas.
- Muy prematuro: edad gestacional 28 a 32 semanas.
- Prematuro moderado a tardío: edad gestacional 32 a 37 semanas.

Reactividad. Cambios eléctricos en cuanto a frecuencia y/o voltaje y/o continuidad ante estímulos externos.

Referencia. Ver “electrodo de referencia”.

Sensibilidad. Es la medida que establece la representación del voltaje en el eje Y de la gráfica de EEG. Determina cuantos mm o cm de altura en el eje Y representan a cada μV . Generalmente se utiliza una sensibilidad de $7\mu\text{V}/\text{mm}$ que equivale a $70\mu\text{V}/\text{cm}$. En un mismo registro, si utilizamos una sensibilidad menor (p.ej $10\mu\text{V}/\text{mm}$) las ondas nos parecerán más pequeñas y si utilizamos una sensibilidad mayor (p.ej $2\mu\text{V}/\text{mm}$) parecerán más grandes. En los aEEG/EEG digitales se puede modificar la sensibilidad del EEG crudo durante la grabación pero también a posteriori durante la revisión del trazado. En los MFC específicos para aEEG, las opciones de escala de voltaje ($\mu\text{V}/\text{mm}$) del EEG crudo son diferentes a las utilizadas en los EEG convencionales ($\pm 50\mu\text{V}$, $\pm 100\mu\text{V}$, $\pm 200\mu\text{V}$).

Sensibilidad de un test diagnóstico. Es el porcentaje de pacientes con la enfermedad que tienen un resultado positivo en el test, es decir, el cociente entre los verdaderos positivos y el total de sujetos enfermos.

Simetría interhemisférica. Las frecuencias, voltajes y grafoelementos deberían ser más o menos iguales en regiones homólogas de los dos hemisferios.

Sincronía interhemisférica. En los trazados con actividad discontinua, se dice que existe sincronía cuando los brotes de mayor voltaje emergen de forma casi simultánea en ambos hemisferios cerebrales.

Sistema internacional 10-20. Es un método reconocido internacionalmente para describir la localización de cada uno de los electrodos de EEG. Los números 10-20 hacen referencia al porcentaje (10% y 20%) de distancia en la que deben estar colocados los electrodos en la parte frontal, occipital, de lado derecho e izquierda del cráneo. Cada sitio tiene una letra para identificar el lóbulo (F frontal, P parietal, T temporal, O occipital, C zona interhemisférica central) y un número para identificar la ubicación del hemisferio (pares en el derecho, impares en el izquierdo, z para la línea media).

Valor predictivo negativo de un test. Porcentaje de pacientes con un resultado negativo en el test que no tienen la enfermedad, es decir, la probabilidad de no padecer la enfermedad cuando el resultado de la prueba es negativo.

Valor predictivo positivo de un test. Porcentaje de pacientes con un test positivo que tienen la enfermedad, es decir, la probabilidad de padecer la enfermedad cuando el resultado de la prueba es positivo.

Variabilidad. Cambios eléctricos espontáneos, no inducidos por estímulos externos, en la frecuencia y/o voltaje y/o continuidad.

9. Anexos

Anexo I: Informe del Comité de Ética de la Investigación



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

D^a Almudena Castro Conde, Presidenta del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de la investigadora Eva Valverde Núñez del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado **“LESIÓN CEREBRAL EN EL PREMATURO EXTREMO. BIOMARCADORES PRECOSES DIAGNÓSTICOS Y PRONÓSTICOS. NEUROMONITORIZACIÓN MEDIANTE ELECTROENCEFALOGRAFÍA (EEG) CONTINUA Y ULTRASONOGRAFÍA CEREBRAL DE ALTA RESOLUCIÓN (USCR)”**, Versión 2 de 7 febrero 2017, Hoja Información Padres/Tutor/Consentimiento Informado Versión 1 de 30 noviembre 2016, código HULP: **PI-2602**

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios de disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por el investigador Eva Valverde Núñez del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario "La Paz" como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 15 de febrero de 2017

Firmado:
D^a Almudena Castro Conde



Nota: El Dr. Fernando Cabañas no estuvo presente durante la evaluación del proyecto

Anexo II: Publicaciones y abstracts en congresos

La elaboración de esta tesis ha dado lugar a la publicación del siguiente artículo y a la presentación de los siguientes abstracts en congresos nacionales e internacionales, los cuales se anexan en las siguientes páginas:

- **Cordeiro M**, Peinado H, Montes MT, Valverde E. Evaluación de la idoneidad y aplicabilidad clínica de diferentes electrodos para la monitorización aEEG/EEG en el niño prematuro extremo. *An Pediatr (Barc)*. 2020. doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.09.009. Online ahead of print. [FI 2019: 1.313, Q3].
- **Cordeiro M**, Peinado H, Ybarra M, Valverde E. Monitorización de la función cerebral en el prematuro extremo: el reto de los electrodos.
Presentado como Comunicación-póster en el XXVII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal – VII Congreso de Enfermería Neonatal, celebrado en Madrid del 2 al 4 de octubre de 2019.
- **Cordeiro M**, Peinado H, Valverde E. Interobserver agreement on an amplitude integrated EEG (EEG) scoring system that evaluates brain maturation in preterm infants.
Presentado como Póster oral en el 8th Congress of the European Academy of Pediatric Societies, celebrado de manera virtual del 16 al 19 de octubre de 2020.
Publicado en *Frontiers in Pediatrics* [FI 2019: 2.634, Q1].
- **Cordeiro M**, Peinado H, Ybarra M, Bravo MC, Valverde E. Opioids affect the amplitude integrated EEG (aEEG) background in preterm infants ≤ 28 weeks.
Presentado como Póster en el 4th Congress of Joint European Neonatal Societies, celebrado de manera virtual del 14 al 18 de septiembre de 2021.

analesdepediatría

www.analesdepediatria.org



ORIGINAL

Evaluación de la idoneidad y aplicabilidad clínica de diferentes electrodos para la monitorización aEEG/cEEG en el niño prematuro extremo[☆]

Malaika Cordeiro^{a,b,*}, Helena Peinado^a, María Teresa Montes^{a,b} y Eva Valverde^{a,b}^a Servicio de Neonatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España^b Fundación NeNe, Madrid, España

Recibido el 27 de julio de 2020; aceptado el 10 de septiembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Electroencefalografía;
Electrodos;
Impedancia eléctrica;
Prematuro extremo;
Neonato;
Unidades de Cuidados
Intensivos, Neonatal

Resumen

Introducción: La neuromonitorización de la función cerebral mediante electroencefalografía continua (aEEG/cEEG) es una herramienta esencial en el cuidado estándar del niño a término, y de utilidad creciente en el niño prematuro como biomarcador de lesión y maduración cerebral. Sin embargo, la colocación de los electrodos supone un gran reto, especialmente en el niño prematuro extremo, desalentando frecuentemente su neuromonitorización. El objetivo de este estudio es analizar los diferentes electrodos disponibles, seleccionar el que mejor se adapta a las peculiaridades del niño prematuro extremo y evaluar su aplicabilidad en la práctica clínica. **Población y métodos:** Con motivo del diseño de un protocolo de estudio de neuromonitorización mediante aEEG/cEEG en niños prematuros < 28 semanas, analizamos nuestra experiencia con los tipos de electrodos disponibles y seleccionamos el que consideramos más adecuado para esta población mediante la valoración de: necesidad de preparación del cuero cabelludo, rapidez de colocación, si se trataba de una aplicación invasiva, posibilidad de reposicionamiento, riesgo de lesiones cutáneas, esterilidad de la técnica y durabilidad. El electrodo elegido se utilizó para la monitorización continua electroencefalográfica iniciada en las primeras 24 h de vida y mantenida al menos hasta las 72 h.

Resultados: Los electrodos evaluados fueron: agujas subdérmicas, cucharillas de plata y 2 tipos de electrodos autoadhesivos (de hidrogel sólido y de gel conductor líquido). Los electrodos de gel conductor líquido fueron los elegidos. Se utilizaron en 41 neonatos con una edad gestacional media de $25,8 \pm 1,1$ semanas. Se obtuvo una buena impedancia duradera de forma rápida y sin necesidad de manipulaciones excesivas y no observamos lesiones cutáneas. La satisfacción del personal involucrado en su colocación fue muy elevada.

[☆] Presentado en el XXVII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal celebrado en Madrid, 2-4 de octubre de 2019.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcordeiroalcaine@gmail.com (M. Cordeiro).

Conclusión: Los electrodos autoadhesivos desechables con gel conductor líquido y cable integrado permiten una colocación rápida y no invasiva para una monitorización aEEG/cEEG prolongada y de buena calidad en el niño prematuro extremo.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Electroencefalografía;
Electrodos;
Electrical impedance;
Extreme premature;
Neonate;
Intensive Care Units,
Neonatal

Evaluation of the suitability and clinical applicability of different electrodes for aEEG/cEEG monitoring in the extremely premature infant

Abstract

Introduction: Monitoring of brain function using continuous electroencephalography (aEEG/cEEG) is an essential tool in the standard care of the term infant, and its use is growing in the premature infant as a biomarker of lesion and brain maturity. However, the placing of the electrodes is a great challenge, particularly in the extremely premature infant, which often discourages neuromonitoring. The aim of this study is to assess the different electrodes available, to select the one that best suits the peculiarities of the extremely premature infant, and evaluate its applicability in clinical practice.

Population and methods: With the aim of designing a neuromonitoring study protocol using aEEG/cEEG in < 28 weeks premature infants, an analysis was made of our experience with the type of electrodes available. The electrode that was considered most suitable for this population was chosen by assessing: the need of preparing the scalp, speed in positioning the electrodes, if the application was invasive or not, the possibility of repositioning, risk of skin injuries, sterility of the technique, and durability. The electrode chosen was used for continuous electroencephalographic monitoring started in the first 24h of life, and maintained until at least 72h of life.

Results: The electrodes evaluated were: subdermal needles, silver cups, and 2 types of self-adhesive electrodes (solid hydrogel and wet gel). The wet gel electrodes were chosen. They were used on 41 neonates with a mean gestational age of 25.8 ± 1.1 weeks. Good stable impedance was rapidly obtained, without the need of excessive manipulations, and no skin injuries were observed. The satisfaction of the staff involved in positioning them was very high.

Conclusion: The self-adhesive disposable electrodes with wet gel and integrated cable enabled the electrodes to be positioned rapidly and provided continuous non-invasive and good quality aEEG/cEEG monitoring in the extremely premature infant.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La aplicación clínica de la monitorización continua de la función cerebral mediante electroencefalografía integrada por amplitud (aEEG) es indiscutible en las unidades neonatales^{1,2}. En el niño a término las indicaciones están bien establecidas³⁻⁵. En el niño prematuro, estudios recientes muestran su utilidad como biomarcador de la lesión cerebral aguda y la maduración de la actividad eléctrica cerebral, así como para la determinación del pronóstico neurológico⁶⁻²⁰.

El reto de una colocación adecuada de los electrodos con frecuencia retrasa el inicio de la monitorización, artefacta el registro impidiendo su interpretación y/o implica múltiples manipulaciones en pacientes inestables. Estos obstáculos se magnifican en el niño prematuro extremo, especialmente en sus primeros días de vida, desalentando su neuromonitorización^{21,22}. El espacio de maniobra es estrecho, pues requieren estar en incubadora y frecuentemente con soporte respiratorio. La superficie para colocar los

electrodos es reducida dado el tamaño pequeño de la cabeza, y de difícil acceso ya que la mayoría van a necesitar gorros para la sujeción de dispositivos respiratorios (nCPAP). Además, el tiempo es una limitación debido a que la pérdida de calor y humedad durante manipulaciones prolongadas podría alterar la estabilidad de su homeostasis térmica, y en los pacientes más inestables puede implicar un deterioro de su situación cardiorrespiratoria. De modo que a pesar de ser una técnica de monitorización no invasiva, requiere de una gran destreza para su puesta en marcha²³.

El objetivo de este estudio es analizar los diferentes electrodos disponibles para la monitorización aEEG/electroencefalografía continua (cEEG), seleccionar el que mejor se adapta a las peculiaridades del niño prematuro extremo y evaluar su aplicabilidad en la práctica clínica.

Pacientes y métodos

El estudio se realizó en una unidad de neonatología de nivel IIIC que dispone de monitores de función cerebral

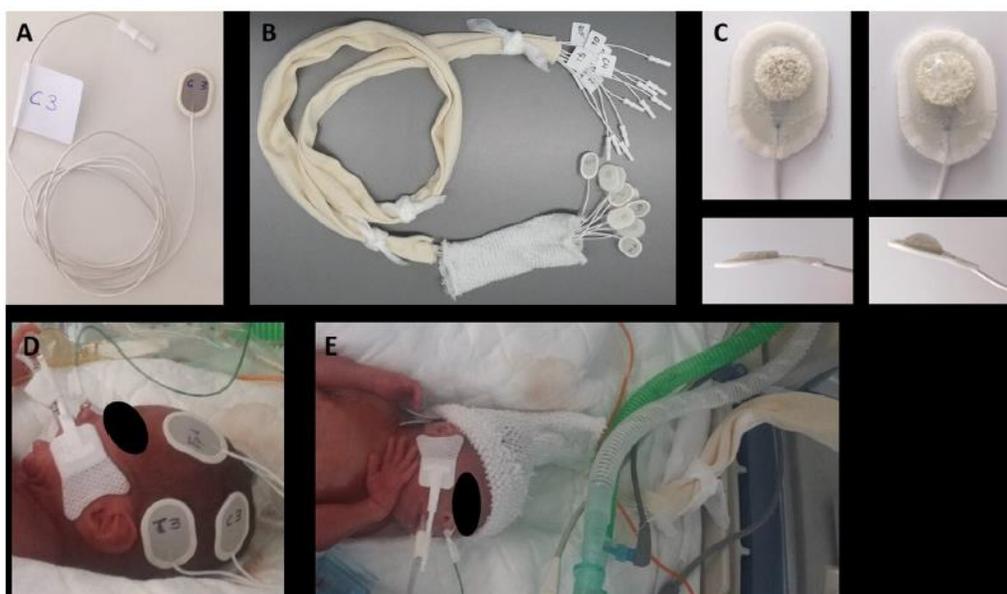


Figura 1 Preparación y colocación de los electrodos: A) etiquetar ambos extremos de cada electrodo con una localización; B) agrupar todos los cables utilizando una venda tubular; C) aplicar una pequeña cantidad de gel adhesivo conductor en la esponja del electrodo; D) colocar los electrodos de cada hemisferio conjuntamente; E) deslizar la malla tubular sobre la cabeza a modo de gorro de sujeción.

desde el año 2006. Desde que se inició la monitorización mediante aEEG en la unidad se han utilizado diferentes tipos de electrodos: agujas subdérmicas (Ambu® Neuroline Subdermal Needle), cucharillas de plata (Pediatric Silver Cup Electrodes, Natus® Neurology), electrodos autoadhesivos de hidrogel sólido (Neonatal Hydrogel Sensors, Natus® Neurology y Ambu® Neuroline 700) y electrodos autoadhesivos con gel líquido conductor con cable integrado (Ambu® Neuroline 720) y sin cable integrado (Ambu® BlueSensor N con el cable de presión Reusable Snap Leads, Natus® Neurology).

Con motivo del diseño de un protocolo de estudio de neuromonitorización continua en prematuros < 28 semanas revisamos nuestra experiencia en el uso de los diferentes tipos de electrodos disponibles para la monitorización aEEG/cEEG. Dos neonatólogos expertos en la técnica de monitorización aEEG realizaron la evaluación. El análisis se basó en la propia experiencia en la práctica clínica con los diferentes tipos de electrodos, así como en una encuesta dirigida a enfermeras docentes y/o con más de 10 años de experiencia de la unidad. Se evaluó la necesidad de preparación previa del cuero cabelludo para conseguir una adecuada impedancia, el tiempo empleado en su colocación, si era una técnica de aplicación invasiva o no, la posibilidad de reposicionamiento, el riesgo de lesiones cutáneas en monitorizaciones prolongadas, la esterilidad y la durabilidad.

El electrodo seleccionado, autoadhesivo de gel líquido conductor con cable integrado (Ambu® Neuroline 720), se utilizó para la monitorización cEEG de niños prematuros < 28 semanas, iniciada en las primeras 24 h de vida y mantenida al menos hasta las 72 h. Se utilizó el montaje neonatal simplificado derivado del sistema internacional 10-20 (10 electrodos/paciente: Fp1, Fp2, C3, C4, T3, T4, O1, O2, toma

de tierra y referencia)²³. Como tendencia se utilizó la aEEG derivada de 3 canales (C3-T3, C4-T4, C3-C4).

Procedimiento de colocación de los electrodos

Para minimizar el tiempo de manipulación del paciente y de trabajo dentro de la incubadora y asegurar una aplicación sistemática, se siguieron algunos pasos modificados del método descrito por Lloyd et al.²⁴: 1) etiquetar ambos extremos de cada electrodo con una localización topográfica: con rotulador en el reverso del sensor y con una etiqueta en el cable, próxima al conector a la caja amplificadora, lo que permite conectar los electrodos a la caja amplificadora en un segundo tiempo; 2) agrupar todos los cables dentro de una larga porción de venda tubular (Tubinet®) para impedir que se enreden con otros cables, alargaderas de infusión o tubuladuras y disminuir las interferencias; 3) agrupar los electrodos de cada hemisferio con el fin de colocar los electrodos de cada lado conjuntamente y reducir así los cambios posturales cefálicos²⁵ (fig. 1).

Se introdujeron los electrodos dentro de la incubadora unos minutos antes de proceder a su colocación con el fin de calentarlos y favorecer su adherencia. Se procedió posteriormente a retirar el plástico protector del electrodo y se aplicó la cantidad equivalente a un grano de arroz de gel adhesivo conductor (Pâte ReegaPha Conductrice Tube, MEI). Tras colocar cada electrodo en su localización, se presionó durante unos segundos en los bordes (no en la zona del gel y sensor) para conseguir una adhesión máxima. A los pacientes que no precisaban gorro de nCPAP se les colocó un gorro de sujeción hecho con malla tubular (Tubifix®). Para los registros se utilizó el monitor NicoletOne™ EEG System



Figura 2 Electrodo autoadhesivos con gel líquido conductor con y sin cable integrado.

(Natus Medical Inc., EE. UU.). Se evaluó, a través de una encuesta personal sobre los parámetros de idoneidad establecidos en la selección inicial del electrodo, la satisfacción del personal de enfermería involucrado en la colocación y mantenimiento de los electrodos de los pacientes incluidos en el estudio. Los electrodos se retiraron utilizando un spray elimina adhesivos (Brava® adhesive remover spray, Coloplast).

El estudio de neuromonitorización fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica. Los pacientes fueron incluidos en el estudio tras firmar el consentimiento informado.

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar.

Resultados

Análisis de los pros y contras de los diferentes tipos de electrodos

Agujas subdérmicas (Ambu® Neuroline Subdermal Needle)

No requieren preparación previa del cuero cabelludo salvo aplicación de un antiséptico, y se colocan de forma rápida. Tienen el inconveniente de ser un procedimiento invasivo que supone la pérdida de la integridad de la piel y un riesgo de lesiones cutáneas e infección. Permiten registros prolongados, aunque se descolocan con relativa frecuencia, requiriendo de recolocación. Conllevan el riesgo de pinchazo accidental del personal.

Cucharillas de plata (Pediatric Silver Cup Electrodes, Natus® Neurology)

Se colocan de manera no invasiva cuantas veces sean necesarias y son los de menor tamaño (6 mm de diámetro). Tienen en su contra el hecho de que su colocación es lenta, ya que hay que preparar el cuero cabelludo con pasta abrasiva, rellenar cada cucharilla con pasta conductora y cubrirlas con cinta adhesiva para conseguir una buena fijación. Además, se descolocan frecuentemente, asocian riesgo de lesiones cutáneas por decúbito y no son desechables.

Electrodos autoadhesivos de hidrogel sólido (Neonatal Hydrogel Sensors, Natus® Neurology y Ambu® Neuroline 700)

Son planos y tienen un sensor de plata que se asienta sobre una lámina de hidrogel conductivo, flexible y adhesivo, que facilita el reposicionamiento. Así, el área de contacto con la

piel equivale al área adhesiva y al área de medición. Los de la marca Ambu® son más pequeños (15 \times 20 mm). Se colocan de forma rápida y no invasiva, se retiran fácilmente sin dejar residuos sobre la piel y son desechables. Sin embargo, requieren de una preparación previa del cuero cabelludo con pasta abrasiva y, en nuestra experiencia, su durabilidad es recortada y pierden frecuentemente el contacto adecuado con el cuero cabelludo, precisando recolocaciones frecuentes.

Electrodos autoadhesivos con gel líquido conductor con cable integrado (Ambu® Neuroline 720) y sin cable integrado (Ambu® BlueSensor N con el cable de presión Reusable Snap Leads, Natus® Neurology)

Tienen un sensor de plata que se asienta sobre una pequeña esponja impregnada en gel líquido conductor y que está rodeada por una superficie de adhesivo acrílico (fig. 2). Así, en estos electrodos, el área de medición es menor que el área de contacto del electrodo con la piel y diferente al área adhesiva. No requieren de preparación del cuero cabelludo, se colocan de manera rápida y no invasiva, la adhesión del acrilato es fuerte y duradera, y el gel es altamente conductor. En las monitorizaciones prolongadas, al secarse el gel conductor, disminuye el contacto del sensor con el cuero cabelludo, pero se puede solventar sin necesidad de despegar el electrodo, añadiendo un gel conductor adhesivo entre el electrodo y el cuero cabelludo. Sin embargo, si el electrodo se despegar por completo del cuero cabelludo pierde su capacidad de adhesión y no es posible reutilizarlo. Tanto para retirar los electrodos como el posible gel conductor adhesivo añadido que se va secando hace falta un spray quita adhesivos.

El modelo con cable integrado es plano (30 \times 22 mm) y totalmente desechable. El modelo sin cable integrado es de mayor tamaño (44,8 \times 22 mm) ya que incluye el conector al cable, el cual, a su vez, ofrece los inconvenientes de ser voluminoso en su unión al electrodo y no ser desechable.

Selección del electrodo idóneo

La evaluación comparativa de los parámetros de idoneidad analizados para los diferentes tipos de electrodos por 2 neonatólogos expertos en neuromonitorización electroencefalográfica y enfermeras de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales queda reflejada en la figura 3.

	Agujas subdérmicas	Cucharillas o discos	Autoadhesivos de hidrogel	Autoadhesivos con gel líquido. Cable de botón de presión	Autoadhesivos con gel líquido. Cable integrado
					
Preparación del cuero cabelludo					
Rapidez de colocación					
Invasivo					
Esterilidad Desechable					
Riesgo de lesiones cutáneas					
Durabilidad					
Posibilidad de reposicionamiento					
Satisfacción del personal					

Figura 3 Evaluación de los diferentes tipos de electrodos empleados en nuestra Unidad de Neonatología.

Aplicabilidad en la práctica clínica

Se utilizaron los electrodos autoadhesivos con gel líquido conductor y cable integrado (Ambu® Neuroline 720) en 41 niños con una edad gestacional media de $25,8 \pm 1,1$ semanas y un peso medio de 820 ± 186 g. El tiempo medio total empleado en el procedimiento de preparación y colocación de los electrodos hasta el inicio del registro fue de 30 min. Se consiguió una impedancia < 10 kOhms en todos los electrodos en el primer intento de colocación en 36/41 (88%) pacientes, siendo < 5 kOhms para todos los electrodos en 25/41 (61%). La duración media de la monitorización aEEG/cEEG fue de 71 ± 17 h.

Durante los registros, se hicieron un total de 375 pruebas de impedancia: en 286 (76%) todos los electrodos tenían una impedancia < 10 kOhms, siendo < 5 kOhms para todos los electrodos en 195 (52%) ocasiones. No hubo necesidad de cambiar los electrodos en ningún paciente. La aplicación de una pequeña cantidad de gel adhesivo conductor (Pate ReegaPha Conductrice Tube, MEI) bajo el disco autoadhesivo mediante una cánula de plástico conectada a una jeringa cargada con el gel, fue suficiente para reducir la impedancia en las ocasiones en las que algún sensor perdió el contacto adecuado con el cuero cabelludo. No se registraron lesiones cutáneas. El grado de satisfacción del personal involucrado en su colocación y mantenimiento fue muy elevado. Los electrodos se retiraron fácilmente con el spray para eliminar adhesivos (Brava®, Coloplast).

Discusión

En este estudio presentamos una manera sistemática, sencilla, no invasiva y duradera de colocación de electrodos para la monitorización continua mediante aEEG/cEEG en niños prematuros extremos. Abordamos 2 retos: 1) el de encontrar el electrodo idóneo para esta población de niños prematuros respetando el principio de la mínima manipulación e invasividad tanto en la colocación como en el mantenimiento de los mismos, y 2) el de conseguir monitorizaciones prolongadas manteniendo impedancias bajas y registros de calidad.

El gran enemigo es la impedancia y la vencemos. La impedancia se define como la oposición o resistencia al paso de la corriente entre la superficie de la corteza cerebral y el cuero cabelludo, y en los electrodos de superficie refleja la calidad del contacto piel-electrodo. Una impedancia elevada en un electrodo aumenta la probabilidad de que recoja otras señales comunes del entorno (respiradores, bombas de infusión, luces), artefactando el registro. Las agujas subdérmicas permiten conseguir una impedancia baja y estable de manera inmediata sin necesidad de exfoliar la piel²⁶. Sin embargo, su aplicación invasiva es poco aceptada entre el personal sanitario y las familias. La Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica²⁷ contraindica su uso. La alternativa a las agujas es la laboriosa preparación del cuero cabelludo con pasta o gel abrasivo para el uso de electrodos de superficie (autoadhesivos y cucharillas)^{24,28}. Su aplicación a modo de *peeling* elimina

la capa seca más superficial de la epidermis y humedece el estrato córneo mejorando la conductividad, pero su uso se desaconseja en el niño prematuro extremo por el riesgo de lesión cutánea. Con los electrodos autoadhesivos con gel líquido y aplicando en ocasiones una pequeña cantidad de gel conductor adhesivo conseguimos impedancias por debajo de 5-10 kOhms sin necesidad de aplicar la pasta abrasiva. Lo óptimo es lograr impedancias por debajo de 5 kOhms; sin embargo, las guías de neurofisiología aceptan impedancias menores de 10 kOhms, especialmente en neonatos, para evitar manipulaciones excesivas o abrasiones cutáneas²⁷. En los niños menores de 30 semanas de gestación la epidermis está excesivamente hidratada, ejerciendo una pobre función de barrera que rápidamente madura a partir de la semana de vida²⁹. Esto podría justificar que se consigan bajas impedancias sin necesidad de abrasión de la piel en esta población. No obstante, el gel líquido hidrata más y más rápido la piel que el hidrogel, lo que también contribuye a una mejor conductividad, además de que el gel incorporado en los electrodos con gel conductor líquido es altamente conductivo. Así, con estos electrodos de gel líquido conductor autoadhesivos se reduce el tiempo de manipulación y el posible malestar que pueda generar la preparación de la piel, y además, obtenemos impedancias bajas y mejor calidad de la señal.

Preparamos los electrodos de una manera similar a la descrita por Lloyd et al.²⁴, lo que permite también disminuir el tiempo de preparación dentro de la incubadora y la necesidad de cambios posturales de la cabeza. Es muy útil además tener los electrodos etiquetados en el extremo del cable cercano a la caja amplificadora, lo que permite desconexiones y reconexiones rápidas en caso, por ejemplo, de necesitar un gorro por extubación accidental y paso urgente a ventilación no invasiva con CPAP. Lloyd et al.²⁴ utilizan con éxito electrodos de hidrogel sólido. En nuestra experiencia, los electrodos de hidrogel requieren recolocaciones frecuentes, si bien no los fijamos con cinta adhesiva y pasta conductora como describen. Además, para mantener los electrodos en su sitio y tener fácil acceso a ellos, usan como sujeción gorros de nCPAP cortados por la línea media anterior (en pacientes con y sin ventilación no invasiva), que después cierran con el propio velcro del gorro y cinta adhesiva. Refieren que no se pierde el sello de la nCPAP pero, en nuestra opinión, no nos parece una solución adecuada, dada la importancia del ajuste del gorro a la cabeza para mantener la interfase bien ajustada. Schumacher et al.³⁰ también describen buenos resultados con electrodos de hidrogel sólido utilizando un gorro de sujeción similar al que utilizan Lloyd et al.²⁴, pero específicamente diseñado para ello. La capacidad adhesiva de los electrodos con gel líquido es mayor que la de los electrodos de hidrogel al utilizar el acrilato como adhesivo, por lo que no precisan un sistema añadido de sujeción tipo cinta adhesiva, si bien los gorros de nCPAP o hechos con malla tubular también ayudan a mantener su posición al organizar los cables y evitar desplazamientos durante manipulaciones. Por otro lado, a pesar de que en las guías de mínimos no esté aceptado²⁷, ambos métodos^{24,30} toleraron impedancias más altas (20 y 40 kOhms, respectivamente) según los resultados de Ferree et al.³¹, quienes comparan, sin encontrar diferencias, registros con impedancias de 10 vs. 40 kOhms.

Los electrodos de hidrogel y la cinta adhesiva de sujeción de cucharillas y agujas no se adhieren bien en presencia de pelo, lo que obliga en ocasiones a rasurar la zona. Los electrodos de gel líquido pueden requerir preparado del cuero cabelludo en estos casos para alcanzar una buena impedancia, pero su adhesividad no se ve truncada.

El adhesivo acrílico de los electrodos de gel líquido es, por tanto, muy ventajoso a la hora de colocar los electrodos, pero a la vez les confiere una desventaja a la hora de retirarlos. Es necesario un spray elimina adhesivos para poder despegarlos sin provocar molestias. Una vez quitados pierden su capacidad adhesiva y, por consiguiente, a diferencia del resto, no se pueden recolocar. Sin embargo, cuando su sensor pierde el contacto adecuado con el cuero cabelludo, a diferencia del resto, se puede solucionar sin necesidad de retirarlos para reacondicionar la piel: basta con añadir una pequeña cantidad de gel conductor bajo el disco adhesivo. El gel conductor que utilizamos no solo disminuye la impedancia de manera rápida, sino que además tiene capacidad adhesiva, prolongando la durabilidad del electrodo. Es importante hacer énfasis en que las cantidades de gel que se apliquen bajo los sensores deben ser pequeñas, ya que, en exceso, puede crear puentes entre los electrodos o, al secarse, una costra de gel que acaba haciendo de barrera y aumentando más la impedancia, siendo entonces necesario cambiar los electrodos.

La presencia de cable integrado o no cabe resaltarla en el niño prematuro extremo, pero nos resulta indiferente en el niño a término. El volumen cefálico tan reducido de estos niños hace que el espacio extra que ocupan los botones pueda interferir con la colocación de los gorros de CPAP, añade puntos de presión a la piel y que, con frecuencia, la zona de unión corchete-botón no quede debidamente apoyada sobre el cuero cabelludo, sino que cuelgue y tire del electrodo.

Aunque nuestro estudio utilizó la monitorización mediante electroencefalografía convencional, en la práctica clínica se utiliza la monitorización mediante aEEG, es decir, con menos electrodos. Según el monitor de función cerebral empleado se necesitarán de 3 a 6 electrodos por paciente. Así, los tiempos (de preparación, de puertas abiertas de la incubadora y de manipulación del paciente) en la práctica habitual en las unidades de neonatología serían menores.

Todo el personal involucrado en su colocación y mantenimiento se mostró claramente satisfecho con su uso. Fueron muchos los que admitieron abiertamente que con este sistema y electrodos no demoraban o esquivaban el inicio de la neuromonitorización, y lo que se veía antes como un reto tedioso se afronta ahora con una actitud proactiva en nuestra unidad.

La principal limitación de este estudio es que no se trata de una comparación directa prospectiva entre electrodos. El Ters et al.³² han sido los únicos que han presentado hasta el momento resultados basados en un estudio prospectivo comparativo entre electrodos. Compararon los electrodos de hidrogel con los de cucharilla, sin encontrar diferencias en cuanto a seguridad y calidad de los registros. En nuestra experiencia, los electrodos autoadhesivos de gel líquido conductor tienen una mayor conductividad y capacidad de adhesión que los de hidrogel sólido, lo que nos permite

obtener registros de mayor calidad y durabilidad en el tiempo. Hasta el momento, no hay datos en la literatura que analicen los electrodos autoadhesivos de gel líquido conductor en la población neonatal.

Convendría ahora diseñar un estudio prospectivo comparativo de los electrodos de hidrogel sólido con los electrodos autoadhesivos de gel líquido. No obstante, el futuro está en los electrodos secos³³ integrados en gorros que a su vez sirvan de sujeción para los dispositivos respiratorios tipo CPAP, pero queda un largo camino por recorrer.

Conclusiones

Los electrodos autoadhesivos con gel líquido conductor y cable integrado permiten una colocación rápida y no invasiva para una monitorización aEEG/cEEG prolongada y de buena calidad en el niño prematuro extremo. Ayudar a superar el reto de la colocación de los electrodos favorecerá la neuro-monitorización de esta población y redundará en la calidad asistencial de las unidades de cuidados intensivos neonatales, dada la creciente evidencia que apoya la utilidad clínica de la monitorización de la función cerebral mediante aEEG en los niños prematuros.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a todo el personal de enfermería y TCAE de la Unidad de Neonatología por su colaboración y enorme contribución en este trabajo.

Bibliografía

- Toet MC, Lemmers PM. Brain monitoring in neonates. *Early Hum Dev.* 2009;85:77–84.
- Hellström-Westas L, Rosén I. Continuous brain-function monitoring: State of the art in clinical practice. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11:503–11.
- Olischar M, Shary E, Aygün C, Azzopardi D, Hunt RW, Toet MC, et al. Amplitude-integrated electroencephalography in newborns with inborn errors of metabolism. *Neonatology.* 2012;102:203–11.
- Del Río R, Ochoa C, Alarcon A, Arnáez J, Blanco D, García-Alix A. Amplitude integrated electroencephalogram as a prognostic tool in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review. *PLoS One.* 2016;11:e0165744.
- Hellström-Westas L. Amplitude-integrated electroencephalography for seizure detection in newborn infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23:175–82.
- Hellström-Westas L, Rosén I, Svenningsen NW. Cerebral function monitoring during the first week of life in extremely small low birthweight (ESLBW) infants. *Neuropediatrics.* 1991;22:27–32.
- Hellström-Westas L, Klette H, Thorngren-Jerneck K, Rosén I. Early prediction of outcome with aEEG in preterm infants with large intraventricular hemorrhages. *Neuropediatrics.* 2001;32:319–24.
- Burdjalov VF, Baumgart S, Spitzer AR. Cerebral function monitoring: A new scoring system for the evaluation on brain maturation in neonates. *Pediatrics.* 2003;112:855–61.
- Olischar M, Klebermass K, Kuhle S, Hulek M, Kohlhauser C, Rücklinger E, et al. Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks' gestational age. *Pediatrics.* 2004;113:e61–6.
- Olischar M, Klebermass K, Waldhoer T, Pollak A, Weninger M. Background patterns and sleep-wake cycles on amplitude-integrated electroencephalography in preterms younger than 30 weeks gestational age with peri-/intraventricular haemorrhage. *Acta Paediatr.* 2007;96:1743–50.
- Bowen JR, Paradisis M, Shah D. Decreased aEEG continuity and baseline variability in the first 48 hours of life associated with poor short-term outcome in neonates born before 29 weeks gestation. *Pediatr Res.* 2010;67:538–44.
- Chalak LF, Sikes NC, Mason MJ, Kaiser JR. Low-voltage aEEG as predictor of intracranial hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Neurol.* 2011;44:364–9.
- Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Natsume J, Hayakawa M. Amplitude-integrated electroencephalography in preterm infants with cystic periventricular leukomalacia. *Early Hum Dev.* 2011;87:217–21.
- Klebermass K, Olischar M, Waldhoer T, Fuiko R, Pollak A, Weninger M. Amplitude-integrated EEG pattern predicts further outcome in preterm infants. *Pediatr Res.* 2011;70:102–8.
- Kidokoro H, Kubota T, Hayashi N, Hayakawa M, Takemoto K, Kato Y, et al. Absent cyclicality on aEEG within the first 24 h is associated with brain damage in preterm infants. *Neuropediatrics.* 2010;41:241–5.
- Soubasi V, Mitsakis K, Sarafidis K, Griva M, Nakas CT, Drossou V. Early abnormal amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) is associated with adverse short-term outcome in premature infants. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16:625–30.
- Wikström S, Pupp IH, Rosén I, Norman E, Fellman V, Ley D, et al. Early single-channel aEEG/EEG predicts outcome in very preterm infants. *Acta Paediatr.* 2012;101:719–26.
- Benavente-Fernández I, Lubián-López SP, Jiménez-Gómez G, Lechuga-Sancho AM, Garcia-Alloza M. Low-voltage pattern and absence of sleep-wake cycles are associated with severe hemorrhage and death in very preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2015;174:85–90.
- Song J, Xu F, Wang L, Gao L, Guo J, Xia L, et al. Early amplitude-integrated electroencephalography predicts brain injury and neurological outcome in very preterm infants. *Sci Rep.* 2015;8:13810.
- Middel RG, Brandenbarg N, van Braeckel KNJA, Bos AF, Ter Horst HJ. The predictive value of amplitude-integrated electroencephalography in preterm infants for IQ and other neuropsychological outcomes at early school age. *Neonatology.* 2018;113:287–95.
- Suk D, Krauss AN, Engel M, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography in the NICU: Frequent artifacts in premature infants may limit its utility as a monitoring device. *Pediatrics.* 2009;123:e328–32.
- Griesmaier E, Neubauer V, Ralsler E, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, Keller M. Need for quality control for aEEG monitoring of the preterm infant: A 2-year experience. *Acta Paediatr.* 2011;100:1079–83.
- Walls-Esquivel E, Vecchierini MF, Héberlé C, Wallois F. Electroencephalography (EEG) recording techniques and artefact detection in early premature babies. *Neurophysiol Clin.* 2007;37:299–309.
- Lloyd R, Goulding R, Filan P, Boylan G. Overcoming the practical challenges of electroencephalography for very preterm infants in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr.* 2015;104:152–7.
- Pellicer A, Gayá F, Madero R, Quero J, Cabañas F. Noninvasive continuous monitoring of the effects of head position on brain hemodynamics in ventilated infants. *Pediatrics.* 2002;109:434–40.

26. Hellström-Westas L, Rosén I. Continuous brain-function monitoring: State of the art in clinical practice. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11:503–11.
27. Kuratani J, Pearl PL, Sullivan L, Riel-Romero RM, Cheek J, Stecker M, et al. American Clinical Neurophysiology Society guideline 5: Minimum technical standards for pediatric electroencephalography. *J Clin Neurophysiol.* 2016;33:320–3.
28. Foreman SW, Thorngate L, Burr RL, Thomas KA. Electrode challenges in amplitude-integrated electroencephalography (aEEG): Research application of a novel noninvasive measure of brain function in preterm infants. *Biol Res Nurs.* 2011;13:251–9.
29. Okah FA, Wickett RR, Pickens WL, Hoath SB. Surface electrical capacitance as a noninvasive bedside measure of epidermal barrier maturation in the newborn infant. *Pediatrics.* 1995;96 4 Pt 1:688–92.
30. Schumacher EM, Westvik AS, Larsson PG, Lindemann R, Westvi J, Stiris TA. Feasibility of long-term continuous EEG monitoring during the first days of life in preterm infants: An automate quantification of the EEG activity. *Pediatr Res.* 2011;69 5 F 1:413–7.
31. Ferree TC, Luu P, Russell GS, Tucker DM. Scalp electrode impedance, infection risk, and EEG data quality. *Clin Neurophysiol.* 2001;112:536–44.
32. El Ters NM, Mathur AM, Jain S, Vesoulis ZA, Zempel JW. Long term electroencephalography in preterm neonate: Safety and quality of electrode types. *Clin Neurophysiol.* 2018;129:1366–71.
33. Fridman I, Cordeiro M, Rais-Bahrami K, McDonald NJ, Reese J Jr, Massaro AN, et al. Evaluation of dry sensors for neonatal EEG recordings. *J Clin Neurophysiol.* 2016;33:149–55.



CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN

El Comité del XXVII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal
VII Congreso de Enfermería Neonatal,

Certifica que los autores:

Malaika Cordeiro Alcaine, Helena Peinado, Marta Ybarra, Eva Valverde

han presentado el trabajo aceptado como Comunicación póster titulado:

MONITORIZACIÓN DE LA FUNCIÓN CEREBRAL EN EL PREMATURO EXTREMO: EL RETO DE LOS ELECTRODOS

En el XXVII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal – VII Congreso de
Enfermería Neonatal,
Celebrado en Madrid del 2 al 4 de octubre de 2019

DOCUMENTO FIRMADO DIGITALMENTE

Manuel Sánchez Luna
Presidente del Comité Organizador SENEo

Isabel Izquierdo Macián
Presidente del Comité Científico SENEo

0765/#1147**E-poster discussion session 07: ESPR - neonatal neurology, clinical and basic science****Interobserver agreement on an amplitude-integrated EEG (AEEG) scoring system that evaluates brain maturation in preterm infants****M. Cordeiro*, H. Peinado, E. Valverde***La Paz University Hospital, Neonatology, Madrid, Spain***BACKGROUND AND AIMS**

The evidence for aEEG as a prognostic tool for premature infants beyond the first week of life is scarce. While it has potential as a brain maturation assessment technique, aEEG is difficult to interpret as its background pattern changes overtime with both gestational age (GA) and postmenstrual age (PMA). Our aim was to test a previously described scoring system that evaluates brain maturation.

METHODS

Recordings were reviewed from infants included in a prospective study of EEG/aEEG characteristics analysis of extremely premature infants. Full montage EEG (10-20 system adapted for neonates) had been performed within the first 72 hours of life and then every two weeks until discharge. The aEEG was obtained from EEG channels C3-T3, C4-T4, C3-C4. Two neonatologists experienced on aEEG and blinded to patients' GA/PMA, independently rated the recordings using the scoring system described by Burdjalov. The inter-observer agreement was measured by calculating the unweighted kappa coefficient for exact matches and the weighted kappa for close matches, for each item scored.

RESULTS

85 recordings from infants with a mean GA/PMA of 30.1 weeks (23.8–36.8) were rated. Unweighted kappa for the different scored items ranged from 0.40 to 0.79, whereas weighted kappa ranged from 0.74 to 0.87. Interobserver agreement for the total score varied (kappa 0.4) but by a small degree (weighted kappa 0.86).

CONCLUSIONS

The reliability of Burdjalov's scoring system for assessing brain maturation was overall good to excellent. However, the agreement on an exact total score remained in the limit between fair and poor.

jENS
Congress of joint
European Neonatal Societies

**VIRTUAL
SPACE
TO BE**

EPR
European Society
for Paediatric Research

EFCNI
European Federation for
Critical Care Neonatology

UENPS
Union of European
Neonatal & Pediatric
Societies

**LIVE ONLINE CONGRESS
14-18 September 2021**

jenscongress.eu

Certificate Poster Presentation

This is to certify that the abstract entitled

Opioids affect the amplitude-integrated EEG (aEEG) background in preterm infants under 28 weeks

Authors

Cordeiro M, Peinado H, Ybarra M, Bravo MC, Valverde E

has been presented by

Malaika Cordeiro

jENS Congress of joint European Neonatal Societies • **VIRTUAL SPACE TO BE**

LIVE ONLINE CONGRESS 14-18 September 2021

Professor Charles C. Roehr
President of the ESPR

Professor Corrado Moretti
President of the UENPS

Silke Mader
Chairwoman of EFCNI

