

Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral en niños lactantes de término con antecedente de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal

Gabriela Romero¹, Ignacio Méndez², Armando Tello³, Carlos Torner¹

RESUMEN

Objetivo: determinar diferencias en los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) entre niños lactantes con antecedente en la etapa neonatal de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) y niños sanos, con el fin de perfilar a los niños que tienen mayor compromiso funcional que puede condicionar la presencia de secuelas del desarrollo. **Material y métodos:** se realizaron PEATC en 34 niños con EHI y 34 sanos, para cada grupo había 12 de 4 meses, 12 de 8 meses y 10 de 12 meses de vida. Se midieron latencias y amplitudes de las ondas I, II, III, y V; y la duración de los intervalos III-V, y I-V. Las diferencias entre grupos se evaluaron con análisis de varianza, Ji² y análisis de conglomerados. **Resultados:** los PEATC en los niños con EHI fueron estadísticamente mayores que en los niños sanos de las latencias de las ondas I ($p=0.004$), II ($p=0.003$), III ($p=0.02$), V ($p=0.0006$), intervalo III-V ($p=0.01$), I-V ($p=0.05$) y amplitud de la onda V ($p=0.0003$). Con los conglomerados se formaron tres perfiles funcionales en los niños: respuesta "rápida", "intermedia", y "lenta". La respuesta "lenta", fue evidente en los niños con EHI. **Conclusiones:** los niños lactantes

con antecedente de EHI presentan latencias prolongadas y mayores amplitudes en los PEATC con respecto a los niños sanos, los perfiles neurofisiológicos ayudan a clasificar a los niños evidenciando procesos funcionales alterados.

Palabras clave: encefalopatía neonatal, hipoxia isquémica, niños lactantes, potenciales evocados auditivos de tallo cerebral.

AUDITORY BRAINSTEM EVOKED POTENTIALS AT TERM CHILDREN AFTER NEONATAL ENCEPHALOPATHY HYPOXIC ISQUEMIC

ABSTRACT

Objective: this study was designed to characterize the differences between normal children and those with neonatal encephalopathy, regarding the brain auditory evoked potentials (BAEPs), these differences may be used as an exploratory guide of the brain stem condition. **Methods.** A sample of 34 infants suffering from neonatal encephalopathy (NE) and 34 healthy children were studied. Using the BAEP technique, the latencies and amplitudes of the waves I, II, III, and V, were measured, as well as the intervals I-III, III-V, and I-V. The differences between groups were evaluated through a analysis of variance and a conglomerate analysis. **Results:** the latencies of the waves I, II, and V, were more prolonged in the group of children with NE than in the group of healthy children, and the amplitudes of the NE group were larger than controls. The intervals I-III and I-V and waves III and V, were also different in both groups. The conglomerate

Recibido: 3 junio 2008. Aceptado: 20 junio 2008.

¹Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco, México, D.F. Laboratorio de Neurodesarrollo, Instituto Nacional de Pediatría.

²Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y Sistemas, UNAM, México, D.F. ³Servicio de Neurofisiología, Hospital Español, México, D.F. Correspondencia: Gabriela Romero. Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco, Calz. del Hueso, Col. Villa Quietud, 1100 México, D.F. México. E-mail: gromero24@yahoo.com.mx

analysis formed three different functional profiles in all children: rapid, intermediate, and a slow time responders. Slow responders were exclusively found in children with NE. Conclusions. The BAEPs of infants with NE showed larger wave latencies and increased wave amplitudes, when compared to normal children. These statistical analyses classified them in different functional profiles, which may be useful in detecting children with greater risk of neurological sequels.

Key words: brainstem auditory evoked potentials, neonatal encephalopathy, ischemic, hypoxic, children.

En las encefalopatías neonatales se altera la integridad estructural y funcional del sistema nervioso en desarrollo y pueden provocar daños neurológicos no progresivos en etapas tempranas de la vida; son causa frecuente de secuelas neurológicas a largo plazo como parálisis cerebral, epilepsia, alteraciones sensoriales específicas, déficit cognoscitivo y dificultades de aprendizaje, entre otras¹⁻⁶.

La encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal (EHI) es la que con mayor frecuencia se presenta como causa de morbilidad y mortalidad infantil⁷. Se define como el síndrome secundario a hipoxia o isquemia, debido principalmente a una disminución de oxígeno en el periodo neonatal, que provoca alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral además de cambios metabólicos y bioquímicos; cursa con alteraciones de las funciones neurológicas en los primeros días de vida, manifestadas con pobre regulación respiratoria, depresión del tono muscular y de reflejos, con anomalías en la conciencia, y en algunos casos presencia de convulsiones^{7,8}.

Algunos reportes concluyen que el 56.6% de los niños que sufren EHI en la etapa perinatal presentan alteraciones en el neurodesarrollo al 2do. año de vida y el 30% presentan alteraciones moderadas⁷.

Los casos con EHI severa con frecuencia presentan secuelas en etapas tempranas del desarrollo, mientras que los casos leves o moderados no siempre presentan secuelas evidentes o tempranas, aunque estas pueden expresarse más tardíamente; por lo que es necesario contar con indicadores neurofisiológicos tempranos que nos permitan detectar cuáles niños con EHI leves y moderados están en riesgo de desarrollar secuelas e iniciar tempranamente su rehabilitación.

Los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral (PEATC) han sido utilizados para evaluar la EHI y el daño neurológico en niños⁹⁻¹⁴, se ha demostrado su utilidad en el diagnóstico y predicción de la evolu-

ción del daño cerebral^{15,16}. Diversas investigaciones han reportado: una reducción de la amplitud de la onda V, alteración del rango de amplitud V/I^{16,17}, alteración del intervalo III-V, que se correlaciona con el daño neurológico¹⁰, y alargamiento del intervalo I-III en aquellos niños que presentaron secuelas en el desarrollo a los tres años de edad¹³.

El objetivo del presente estudio fue caracterizar los PEATC en niños que cursaron con EHI en la etapa perinatal, y compararlos con los PEATC de niños sanos, con el fin de identificar la presencia de perfiles neurofisiológicos que permitan diferenciar a los sujetos con mayor compromiso funcional que pudieran asociarse a la presencia de secuelas neurológicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, comparativo y transversal en el que se analizaron los PEATC en dos grupos de niños. Niños de término que cursaron con encefalopatía producida por un evento hipóxico-isquémico en el periodo neonatal, diagnosticada a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) del Instituto Nacional de Pediatría (INP). Posterior a la resolución de su problema agudo y egreso de la UCI, se les realizó el estudio de PEATC. Se excluyeron a los niños con algún grado de hipoacusia, crisis convulsivas, enfermedades infecciosas del SNC o presencia de algún síndrome genético. El grupo quedó constituido por 34 niños lactantes con edades de 4, 8 y 12 meses. El grupo control fue formado por 34 niños de término con edades similares al grupo con EHI; sin evidencia clínica de enfermedad neurológica o auditiva. En todos los casos las madres aceptaron voluntariamente que sus hijos participaran en el estudio firmando una carta de consentimiento informado. Los PEATC se efectuaron con un equipo *Amplaid MK15* con una tasa de estimulación de 11 pulsos por segundo, con un "clic" de polaridad negativa a 80 dBHL, se colocaron electrodos de superficie de acuerdo a la técnica 10-20 internacional, con positivo en vértex, negativo en mastoides ipsilateral y tierra en mastoides contralateral. La impedancia de electrodos fue menor a 5 KI), ventana de análisis de 15 ms, y filtros de 100-2500 Hz. Se utilizó estimulación monoaural, con enmascaramiento contralateral a 30 dBHL por debajo del nivel de estimulación, promediando 2000 estímulos en dos ocasiones¹⁸.

Todos los registros se realizaron en una sola ocasión a cada niño durante el sueño, identificándose la latencia de las ondas I, II, III y V medidas en milisegundos (ms); así como los intervalos que corres-

ponden al tiempo que transcurre entre las respuestas; tiempo de conducción entre núcleos neuronales capaces de responder en forma sincrónica al estímulo. El intervalo I-III (porción distal) del octavo par craneal, la oliva superior y la porción caudal del lemnisco lateral), el intervalo III-V (entre oliva superior y porción caudal del lemnisco lateral y el colículo inferior) y el intervalo I-V, considerado como el tiempo central de conducción, (tiempo que tarda en llegar el estímulo de la porción distal del nervio al colículo inferior). La amplitud de las ondas I, III y V, se midió en microvolts (pV). Las mediciones del oído derecho e izquierdo se promediaron, obteniéndose una sola medición para cada niño. El rango de amplitud V/I se estableció utilizando la amplitud de la onda V dividida entre la amplitud de la onda I. Para calificar este rango se utilizó lo propuesto por Pratt *et al*¹⁹, en donde el rango entre 50 y 300% sería normal, menor de 50% se considera sospechoso de deterioro central por disminución de la amplitud de la onda V, y un rango mayor de 300% es considerado sospechoso de deterioro auditivo periférico por disminución de la onda I. En todos los sujetos de este estudio se obtuvo el umbral auditivo que corresponde a la aparición de la onda V, como respuesta a intensidades bajas de estímulos auditivos (20 dBHL) en ambos oídos²⁰.

Análisis estadístico: se obtuvieron las medidas de tendencia central (media y desviación estándar) para los valores de los PEATC. Para conocer las posibles diferencias entre los grupos se efectuó un análisis de varianza. El perfil funcional de las respuestas auditivas se llevó a cabo mediante conglomerados (método de Ward's)²⁰, en el que se incluyeron latencias, intervalos y amplitudes de los PEATC, lo que permitió disminuir la dimensionalidad de las variables, encontrar asociación entre ellas y tipificar a los niños por el comportamiento simultáneo de los PEATC. Posteriormente se realizó un análisis de Ji¹ para explorar las asociaciones entre los perfiles funcionales y las variables: género, condición y trefismo al nacimiento y presencia de EHI. Se utilizó el paquete estadístico *JMP V.5.01*, el nivel de significancia se fijó en 0.05.

RESULTADOS

En el grupo de EHI se evaluaron 17 niñas (47 %) y 19 niños (53 %), en el grupo de niños sanos 18 fueron niñas (50 %) y 18 niños (50 %); en ambos grupos 12 niños de 4 meses, 12 niños de 8 meses y 10 de 12 meses.

Los valores de media y desviación estándar de las latencias de ondas, intervalos y amplitudes para el grupo de niños sanos y con EHI se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Valores de media y desviación estándar de latencias, intervalos y amplitudes de los PEATC en niños sanos y con EHI neonatal.

Grupo		Latencia (ms)					Amplitud (μV)				
		II	III	V	I-III	III -V	I-V	I	III	V	
SANOS	Media	1.68	2.52	4.09	6.15	2.40	2.04	4.45	232	256	285
	DE	0.14	0.25	0.22	0.32	0.16	0.24	0.27	108	81	81
EHI	Media	1.84	2.74	4.26	6.46	2.39	2.19	4.58	234	312	380
	DE	0.29	0.32	0.33	0.39	0.22	0.22	0.27	135	140	120
p *											
entre grupos		0.004	0.003	0.02	0.0006	0.78	0.01	0.05	0.94	0.04	0.0003

DE= Desviación estándar
Valor de *p* obtenido con análisis de varianza.

Los valores promedio encontrados en las ondas I, II y V fueron significativamente diferentes entre los grupos, presentando latencias mayores en el grupo de niños con EHI ($F=6.04$, $p<0.015$; $F=14.28$, $p<0.0002$; $F=8.77$, $p<0.003$, respectivamente). En la onda III no se encontraron diferencias significativas; sin embargo, la latencia fue discretamente más corta para el grupo de niños sanos (0.08 ms).

Los intervalos I-III y III-V presentaron valores mayores en el grupo de EHI, que en el grupo de niños sanos ($F=8.61$, $p<0.002$ y $F=6.13$, $p<0.012$, respectivamente). Las amplitudes presentaron diferencias significativas entre las medias para las ondas III y V ($F=4.42$, $p<0.03$ y $F=18.67$, $p<0.0001$), observándose una amplitud promedio mayor para el grupo con EHI.

Grupos de edad

Tanto en los de EHI como en los sanos, los niños de cuatro meses presentaron valores prolongados en la latencia de las ondas, disminuyendo en los niños de mayor edad. En los niños sanos se observaron diferencias significativas entre los grupos por edad para la latencia de las ondas III y V. Las diferencias fueron de 0.24 mseg para la onda III ($p<0.0009$), y de 0.32 mseg para la onda V ($p<0.04$), entre el grupo de menor y el de mayor edad. Los niños con EHI presentaron en general, valores mayores en todas las latencias de las ondas e intervalos de los PEATC, que las latencias e intervalos encontrados en los niños sanos, observándose diferencias significativas sólo para la onda II ($p<0.04$), cuadro 2.

Rango VII

Tomando en cuenta el rango de amplitud VII para clasificar la alteración, en el grupo de niños sanos 3 casos fueron clasificados con alteración central, 69 niños normales y 4 fueron clasificados con alteración periférica; mientras que en el grupo con EHI, un caso fue clasificado con alteración central, 54 normales y 3 con alteración periférica.

Cuadro 2. Valores de media y desviación estándar de latencias, intervalos y amplitudes de los PEATC, por grupos de edad en los niños sanos y con EHI.

Sanos			Latencia (ms)						Amplitud (nV)					
Edad	No.		I	II	III	V	III-V	I-V	I	III	V			
4	12	Media	1.68	2.52	4.12	6.22	2.45	2.06	4.51	261	303	315		
		DE	0.12	0.25	0.2	0.26	0.15	0.14	0.18	.03	.79	92		
8	12	Media	1.73	2.56	4.11	6.14	2.38	2.03	4.41	237	237	261		
		DE	0.17	0.34	0.23	0.36	0.16	0.3	0.34	.02	.74	81		
12	10	Media	1.60	2.49	4	6.04	2.37	2.07	4.43	221	240	306		
		DE	0.12	0.10	0.27	0.33	0.2	0.25	0.27	.02	.92	79		
EHI														
Edad	No.		I	II	III	V	I-III	III-V	I-V	I	III	V		
4	12	Media	1.88	2.88	4.39	6.63	2.5	2.24	4.75	270	327	332		
		DE	0.37	0.39	0.36	0.44	0.16	0.25	121	179	149	108		
8	12	Media	1.83	2.77	4.27	6.37	2.39	2.14	4.53	257	284	395		
		DE	0.31	0.28	0.34	0.38	0.22	0.27	82.8	121	157	97		
12	10	Media	1.8	2.55	4.08	6.29	2.27	2.13	4.4	191	319	411		
		DE	0.14	0.15	0.19	0.35	0.2	0.15	147	69	118	148		

DE= Desviación estándar

Perfiles

Con el método de conglomerados se tipificaron tres grupos de comportamiento o perfiles funcionales auditivos: *perfil 1* (niños con respuesta rápida), incluyó a aquellos que presentaron valores en latencias e intervalos cortos y amplitudes grandes. *Perfil 2* (niños con respuesta intermedia), aquellos niños con latencias e intervalos con valores intermedios y amplitudes intermedias. *Perfil 3* (niños con respuesta lenta), incluyó a los niños que presentaron latencias e intervalos más largos y amplitudes pequeñas. Entre perfiles se observó una diferencia estadísticamente significativa en los valores de las medias para todas las ondas, intervalos y amplitud de la onda III, cuadro 3.

Cuadro 3. Valores de media de los PEATC en los perfiles funcionales obtenidos a través de análisis de conglomerados (método de Ward's).

Perfil	I	II	N1	III	V	N2	I-III	III-V	I-V	AI	AIII	AV
1-Intermedio	1.63	2.45	3.00	3.94	5.87	6.68	2.29	1.94	4.23	262	331	358
2-Rápido	1.73	2.64	3.35	4.21	6.43	7.25	2.45	2.2	4.65	237	273	334
3-Lento	2.36	3.31	3.97	4.75	6.92	7.65	2.38	2.18	4.56	147	174	250
p<	.0001	.0001	.0001	.0001	.0001	.0001	.003	.0001	.0001	.18	.01	.13

Valor de p obtenido con análisis de varianza.

Estos perfiles no tuvieron asociación con el género, la condición o tfofismo al nacimiento, pero sí presentaron asociación estadística significativa con la presencia de EHI ($J^2 = 11.39$, $p < 0.003$). Los niños sanos se distribuyeron tanto en el perfil rápido como en el intermedio, mientras que los niños con EHI se distribuyeron en los tres perfiles, cuadro 4.

Cuadro 4. Distribución de los niños con EHI y sanos en los perfiles funcionales.

	Rápido	Intermedio	Lento	Total
Sanos	19 (27.9)	15 (22.06)	0 (0)	34
EHI	21 (30.8)	7 (10.29)	6 (8.8)	34
Total	40	22	6	68

Entre paréntesis se incluye el % del total de casos.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de esta investigación apoyan la propuesta de un perfil funcional diferente entre los grupos. En los niños sanos las latencias de ondas, intervalos y amplitudes fueron menores que las observadas en el grupo con EHI. El grupo con EHI mostró latencias mayores en todas las ondas, además de los intervalos III-V y I-V, así como mayores amplitudes en las ondas III y V.

Las diferencias intragrupo fueron evidentes al ser referidos los cambios relacionados con la edad: el acortamiento de las latencias e intervalos y los aumentos en las amplitudes fueron más rápidos en el grupo con EHI, quizás, porque el sistema nervioso trata de reorganizarse para restablecer la homeóstasis y limitar al máximo el daño. Sin embargo, las modificaciones de los PEATC asociadas con la edad mostraron un comportamiento general de acortamiento de las latencias en los niños de mayores edades, lo que coincide con lo reportado por Salamy²¹, Miller²², Psatta²³ y Jiang¹¹. Este comportamiento no se vio modificado por la presencia de la EHI.

En el grupo de niños sanos menores a cuatro meses de edad, se encontraron valores similares a los reportados por Karmel¹⁰ para niños normales entre 30 y 42 semanas de gestación. El patrón neurofisiológico en los niños sanos mostró que con la edad, los valores de las latencias se acortan y las amplitudes aumentan, coincidiendo con la rápida organización y maduración de las estructuras en el SN en el primer año de la vida, descritos por Salamy²¹ y Ruth²⁴.

El tallo cerebral es una región en particular susceptible cuando la EHI se presenta, comprometiendo la función de numerosos núcleos, tractos nerviosos y formación reticular, observándose un efecto mayor en la parte rostral del tallo, que es un lugar de gran importancia para el procesamiento binaural²⁶.

Los PEATC son dependientes de las propiedades de la vía auditiva, en especial de la sincronía

neural, por lo que los mecanismos propuestos para la explicación de las anomalías en los PEATC están relacionados con la pérdida de mielina, por disfunción, o regresión del desarrollo de la mielina¹⁰, y/o disrupción de la sincronía neural¹⁶. La inmadurez en la sincronía neural puede también ser responsable del alargamiento de latencias, intervalos y baja amplitud que han sido reportado en los PEATC en niños.

Jiang¹⁷, considera que los primeros tres meses después del nacimiento son un periodo crítico para el desarrollo posnatal debido a los cambios tan rápidos que se presentan. Durante este periodo, el sistema auditivo periférico puede ser en particular susceptible a factores adversos, este autor también considera que la asfixia puede causar pérdida auditiva permanente si esto ocurre durante el periodo perinatal, pero es improbable, si ocurre después del tercer mes posnatal.

Respecto a la amplitud de las ondas, nuestros hallazgos son similares a los de Psatta²³, quien refiere amplitudes de 0.54 $\pm$ 0.08 pV para la onda I, 0.59 $\pm$ 0.08 pV para la III, 0.48 $\pm$ 0.06 pV para la onda V y 0.83 $\pm$ 0.16 para el rango VII, siendo los niños de mayor edad los que presentan la mayor amplitud en las ondas, aunque la variabilidad de estas respuestas parecen estar asociadas con edad y sexo.

Cuando empleamos la clasificación de Pratt, *et al*¹⁹, para analizar la relación de la amplitud V/I, obtuvimos que un número importante de niños con EHI aparecieron como normales, y pocos niños fueron clasificados como alteración central o periférica; Majnemer, *et al*¹⁶, reportan que el cambio más frecuente e importante en los grupos de riesgo es la anomalía en el rango de amplitud VII. Sin embargo, en este estudio la relación VII no fue de utilidad para clasificar a los niños.

Perfiles neurofisiológicos utilizando PEATC fueron definidos por Jiang¹⁷, quien incluyó la anomalía en el rango de amplitud VII, la amplitud la onda V y la prolongación del intervalo I-V para sugerir una clasificación con cinco patrones funcionales: patrón **a**: combinación de amplitud disminuida de la onda V y disminución en la relación V/I. Patrón **b**: reducción en la amplitud de la onda V, decremento en el rango V/I y prolongación del intervalo I-V. Patrón **c**: sólo amplitud disminuida de la onda V. Patrón **d**: sólo decremento en el rango de amplitud V/I y patrón **e**: sólo prolongación del intervalo I-V. Sin embargo, esta forma de clasificar no fue útil para definir las alteraciones en nuestros sujetos, a pesar de que si observamos diferencias significativas para la onda V, la mayor parte de los sujetos del grupo de EHI se encontraba por debajo de 2.5 desviaciones estándar de la media del grupo de

sanos, es decir, dentro de la normalidad; y el intervalo I-V no presentó diferencias en las medias. Por lo anterior, para analizar el comportamiento de las respuestas auditivas se utilizaron los conglomerados, incluyendo todos los componentes de los PEATC, lo que permitió clasificar a los niños como de "respuesta rápida", "intermedia" y "lenta", utilizando todas las posibilidades de información que brindan las respuestas auditivas, diferenciando adecuadamente a los grupos. El perfil 3 "lento" (de latencias largas y amplitudes pequeñas), se asoció muy claramente con el grupo con EHI, de manera que una conclusión inicial es que los casos con perfil "lento" parecen ocurrir exclusivamente en los niños con EHI. Los perfiles funcionales deberán ser probados ante la presencia de secuelas del desarrollo en edades posteriores, analizando su poder predictivo.

Si bien las anomalías observadas en diversos instrumentos diagnósticos no siempre se asocian a la severidad de la EHI, ni la ausencia de alteraciones asegura un desarrollo adecuado en aquellos niños que cursaron con EHI, debido a que en el proceso de daño y reorganización en el SNC, existen una serie de factores implicados, entre ellos la susceptibilidad del individuo a la EHI, duración y extensión del daño, las alteraciones metabólicas asociadas, la etapa en que se produce el daño, etc.²⁻⁴. Por esto se dificulta encontrar indicadores funcionales tempranos que permitan predecir el desenlace de los eventos perinatales. En este sentido, el análisis del comportamiento global de los PEATC centrado en los perfiles neurofisiológicos en etapas tempranas de la vida, cuando el niño ha estado expuesto a la presencia de diversas condiciones que pueden resultar en un daño neurológico, permitirán analizar los procesos de organización y reorganización en el SNC, facilitando además entender y profundizar en el conocimiento de su evolución a largo plazo.

Por el intenso proceso de crecimiento y desarrollo del sistema nervioso durante el primer año de vida, resulta conveniente tomar en cuenta el factor edad lo que nos permite tener una perspectiva evolutiva durante el primer año.

REFERENCIAS

1. González de Dios J, Moya M, Vioque J. Factores de riesgo predictivos de secuelas neurológicas en recién nacidos de término con asfixia perinatal. *Rev Neurol* 2001;32(3):210-6.
2. Rufo Campos M, Palencia Luaces R. Encefalopatía hipóxico-isquémica del recién nacido a término. Recientes avances, marcadores de hipoxia y opciones terapéuticas. *Rev Neurol* 2000;31(7):617-23.
3. Meberg A, Broch H. Etiology of cerebral palsy. *J Perinat Med*

- 2004;32(5):434-9.
4. Carli G, Reiger I, Evans N. One-year neurodevelopmental outcome after moderate newborn hypoxic ischaemic encephalopathy. *J Paediatr Child Health* 2004;40(4):217-20.
5. Fernández-Carrocera L, Jonguitud A, Ortigosa C, Barrera R, Martínez C, Ibarra M, et al. El neurodesarrollo a los dos años de vida de neonatos tratados en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Rev Panam Salud Pública* 1999; 5(1):29-35.
6. Miller S, Latal B, Clark H, Barnwell A, Glidden D, Barlovich J, et al. Clinical signs predict 30 month neurodevelopmental outcome after neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:93-9.
7. Volpe J. Perinatal Hypoxic-Ischemic. En Volpe, Joseph J, editor. *Neurology of the newborn*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2001.
8. Cruz E, Guerra A, Barreras J. Evaluación del neurodesarrollo a los dos años de edad en niñas y niños que presentaron encefalopatía hipóxico isquémica durante la etapa neonatal. *Revista de la facultad de ciencias de la salud*. 2006;2(1):95-101.
9. Hecox K. Neurologic applications of the Auditory brainstem response to the pediatric age group. En Jacobson, John T, editor. *The Auditory Brainstem Response*. Boston: College-Hill Press 1985;287-96.
10. Karmel BZ, Gardner JM, Zapulla RA, Magnano CL, Brown EG. Brain-stem auditory evoked responses as indicators of early brain insult. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 71(6):429-42.
11. Jiang ZD, Tierney TS. Long-term effect of perinatal and postnatal asphyxia on developing human auditory brainstem responses: brainstem impairment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996;34(12):111-27.
12. Pasman JW, Rotteveel JJ, Maassen B, de Graaf R, Visco YM. Diagnostic and predictive value of auditory evoked responses in preterm infants: II Auditory evoked responses. *Pediatr Res* 1997;42(5):670-7.
13. Romero G, Mandujano M, Méndez I, Sánchez C. Brain-stem auditory evoked potentials in children with perinatal encephalopathies. *Clin Neurophysiol* 2000;111(11):1091-6.
14. Du Plessis AJ, Volpe JJ. Perinatal brain injury in the preterm and term newborn. *Curr Opin Neurol* 2002;15(2):151-7.
15. De Vries LS, Pierrat V, Eken P. The use of evoked potentials in the neonatal intensive care unit. *J Perinat Med* 1994;22(6):547-55.
16. Majnemer A, Rosenblatt B. Evoked potentials as prediction of outcome in neonatal intensive care unit survivors: review of the literature. *Pediatr Neurol* 1996; 14(3):189-95.
17. Jiang ZD, Tierney TS. Development of human peripheral hearing revealed by brainstem auditory evoked potentials. *Acta Paediatr* 1995;84(11):1216-20.
18. Nuwer MR, Aminoff M, Goodin D, Matsuoka S, Mauguier F, Starr A, Vibert JF. IFCN recommended standards for brainstem auditory evoked potentials. Report of an IFCN committee. International Federation of Clinical Neurophysiology Electroencephalogr. *Clin Neurophysiol* 1994; 91(1):12-7.
19. Pratt H, Aminoff M, Nuwer MR, Starr A. Short-latency auditory evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;52:69-77.
20. Kashigan SK. Multivariate statistical analyses: a conceptual introduction. *Cluster Analysis*. 2a ed. New York: Radius press, 1991.
21. Salamy A, McKean CM, Buda FB. Maturation changes in auditory transmission as reflected in human brain stem potentials. *Brain Res* 1975;96(2):361-6.
22. Miller G, Skouteli H, Dubowitz LM, Lary S. The Maturation of the auditory brainstem response compared to peripheral nerve conduction velocity in preterm and full-term infants. *Neuro-pediatrics* 1984;15(1):25-7.
23. Psatta DM, Matei M. Age dependent amplitude variation of brain-stem auditory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;71(1):27-32.
24. Ruth RA, Lambert PR. Auditory evoked potentials. *Otolaryngol Clin North Am* 1991;24(2):349-70.
25. Sugama S, Ariga M, Hoashi E, Eto Y. Brainstem cranial-nerve lesions in an infant with hypoxic cerebral injury. *Pediatr Neurol* 2003;29(3):256-9.
26. Jiang Z, Brosi D, Hua Z, Chen C, Wilkinson A. Brainstem auditory function at term in preterm babies with and without perinatal complications. *Pediatric Research* 2005;58(6):1164-9.