



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**“«DOSIS DE HIPOXIA CEREBRAL», DETERMINADA POR rNIRS, COMO FACTOR
PRONÓSTICO NEUROFUNCIONAL EN PADECIMIENTOS NEURO-CRÍTICOS EN
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS DEL CHMH DE MAYO 2021
– MAYO 2022”**

TESIS

PRESENTADA POR

MIGUEL ÁNGEL PELCASTRE MEJÍA

**PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN
MEDICINA DEL ENFERMO PEDIATRICO EN ESTADO CRÍTICO**

ASESOR CLÍNICO

DRA. MARICELA GARCÍA ARELLANO

ASESOR METODOLÓGICO

DR. JUAN MANUEL MARQUEZ ROMERO

Aguascalientes, Ags., Marzo 2023



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL
HIDALGO

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

“DOSIS DE HIPOXIA CEREBRAL», DETERMINADA POR rNIRS, COMO FACTOR
PRONÓSTICO NEUROFUNCIONAL EN PADECIMIENTOS NEURO-CRÍTICOS EN
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS DEL CHMH DE MAYO 2021
- MAYO 2022”

SUBESPECIALIDAD

MEDICINA DEL ENFERMO PEDIATRICO EN ESTADO CRÍTICO

ASESORES	FIRMAS
CLÍNICO: DRA. MARICELA GARCÍA ARELLANO	
METODOLOGICO: DR. JUAN MANUEL MARQUEZ ROMERO	
SINODALES	
JEFE DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO CLÍNICO DE LA FACULTAD DE MEDICINA	COORDINADOR DE LA ESPECIALIDAD



Aguascalientes
Gente de trabajo y soluciones
El gigante de México
CONCELECCIÓN DEL SIGLO XXI 2011



Aguascalientes, Ags. 15 Diciembre del 2022

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

PRESENTE

Estimado Dr. Flores:

En respuesta a la petición hecha al médico residente *Miguel Ángel Pelcastre Mejía*, relacionada a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

“«DOSIS DE HIPOXIA CEREBRAL», DETERMINADA POR rNIRS, COMO FACTOR PRONÓSTICO NEUROFUNCIONAL EN PADECIMIENTOS NEURO-CRÍTICOS EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS DEL CHMH DE MAYO 2021 – MAYO 2022”

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DRA. MARICELA GARCÍA ARELLANO
ASESOR DE TESIS
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

c.c.p. Coordinación de Investigación, CHMH.

c.c.p. Secretaría de Investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de la Salud, UAA.

c.c.p. Archivo



☎ 449 9 94 67 20

🌐 www.ssea.gob.mx

📍 Av. Manuel Gómez Morán S/N
Fracc. Alameda, C.P. 20259





CHMH
CENTENARIO
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
Contigo al 100

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CI/049/21

Aguascalientes, Ags., a 02 de Julio de 2021

DR. MIGUEL ANGEL PELCASTRE MEJIA
INVESTIGADOR PRINCIPAL

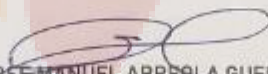
En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 13 de Mayo de 2021, con número de registro 2021-R-16 revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

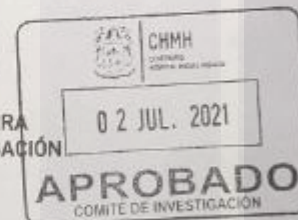
CORRECLACIÓN DE DOSIS DE HIPOXIA CEREBRAL DETERMINADA POR NIRS, CON EL PRONÓSTICO NEUROFUNCIONAL EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE


DR. JOSE MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JMAG/cmva*



DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 11/01/23

NOMBRE: MIGUEL ÁNGEL PELCASTRE MEJÍA ID 310498

ESPECIALIDAD: MEDICINA DEL ENFERMO PEDIÁTRICO EN ESTADO CRÍTICO LGAC (del posgrado): Cuidados neurointensivos

TIPO DE TRABAJO: (X) Tesis () Trabajo práctico

TÍTULO: «DOSIS DE HIPOXIA CEREBRAL», DETERMINADA POR rNIRS, COMO FACTOR PRONÓSTICO NEUROFUNCIONAL EN PADECIMIENTOS NEURO-CRÍTICOS EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS DEL CHMH DE MAYO 2021 – MAYO 2022

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): EVALUACIÓN DE TRATAMIENTO EN PADECIMIENTO NEUROCRÍTICO

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
SI Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
NO Cumpe con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
SI Cuenta con la aprobación del (la) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
SI Coincide con el título y objetivo registrado
SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
NO Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

SI x
No

FIRMAS

Revisó: NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO: Dr. Ricardo Ernesto Ramírez Orozco

Autorizó: NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO: Dr. Sergio Ramírez González

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

AGRADECIMIENTOS

A mi madre y padre: por su amor incondicional y el apoyo desmedido.

A mis maestros y asesores; “Si he logrado ver más lejos ha sido porque he subido a hombros de gigantes”, ustedes son esos gigantes.



DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA
Jefe de Departamento de Enseñanza e Investigación
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

DRA. MARICELA GARCIA ARELLANO
Intensivista Pediatra
Profesor titular del Postgrado de Medicina del Enfermo
Pediátrico en Estado Crítico
Centenario Hospital Miguel Hidalgo
Asesor Clínico

DR. JUAN MANUEL MARQUEZ ROMERO
Investigación Clínica
Neurología Vascul y Terapia Endovascular
Asesor Metodológico

INDICE GENERAL

Contenido	Página
Índice general	1
Índice de gráficas	2
Índice de Imágenes y Figuras	2
Resumen	3
Resumen en inglés (Abstract)	5
Introducción	7
Capitulo I. Marco Teórico	8
Justificación	24
Pregunta de investigación	26
Hipótesis	26
Objetivos	27
Capitulo II. Metodología del estudio	28
Tipo de estudio	28
Universo de trabajo	28
Criterios de inclusión y exclusión	28
Variables	28
Plan de análisis estadístico	30
Método de selección muestra	30
Materiales y Métodos	31
Cronograma del proyecto de investigación	35

Capitulo III. Resultados	36
Discusión	40
Conclusiones	43
Glosario	44
Bibliografía	45
Anexos	48

Índice de gráficas

Gráfica 1. Distribución por edad del total de la muestra	36
Gráfica 2. Incidencia de Diagnósticos Neuro críticos y causas de mortalidad a 6 meses de egreso	37
Gráfica 3. Mortalidad a partir de 6 minutos de “Hipoxia Cerebral Grave” en “Pacientes con edad mayor a 5 años”	38
Gráfica 4. Comparación de mortalidad entre ambos grupos de edad	38
Gráfica 5. Relación entre “Dosis de Hipoxia” y estado Nuero funcional	39

Índice de imágenes y figuras

Imagen 1. Cascada de oxígeno	9
Imagen 2. Curva de auto regulación cerebral normal	11
Imagen 3. Factores que influyen en la vasculatura cerebral	12
Imagen 4. Esquema simplificado Glucolisis aerobia	13
Imagen 5. Espectro electromagnético	15
Imagen 6. Nivel de absorción de Hemoglobina oxigenada	16
Imagen 7. Saturación regional Cerebral.	17
Imagen 8. Relación entre rNIRS cerebral y flujo cerebral	19
Imagen 9. Escala CPC propuesta por Safar en 1981	22
Figura 1. Sensores de Monitor INVOS 5100C	31
Figura 2. Algoritmo propuesto por Denault y cols. para el tratamiento de Hipoxia cerebral	32

RESUMEN

La premisa “Tiempo es Cerebro” cobra vital importancia en estados mórbidos neuro críticos los cuales condicionan hipoxia cerebral (global o parcial), distintas bibliografías refieren tiempos de hipoxia asociados a peor pronóstico neuro funcional sin llegar a un consenso de temporalidad en edades pediátricas, aunque se han estimado tiempos de 6- 8 minutos de hipoxia como deletéreos con repercusión en la neuro-funcionalidad a mediano y largo plazo. Lo anterior cobra importancia al contar con la tecnología y los recursos para determinar de forma no invasiva, continua y en tiempo real estimaciones sobre la saturación regional de oxigenación tisular cerebral mediante tecnología del espectro del infrarrojo cercano, dicha tecnología se ha aplicado en edades neonatales con importante impacto en la sobrevivencia de los menores, sin embargo no se conoce la dosis de “hipoxia cerebral” que se volvía deletérea en pacientes neuro-críticos pediátricos por lo que el objetivo de este estudio es determinar dicha dosis y su asociación con el pronóstico neuro-funcional al egreso y a los 6 meses subsecuentes en base a escala Categoría de Performance Cerebral (CPC).

Se realizó estudio observacional, descriptivo y transversal con una muestra a conveniencia de 22 pacientes con patología neuro crítica, se recabó el nivel de oxigenación cerebral regional (mediante espectroscopia de infrarrojo cercano) en un periodo de 120 horas, se decidió dar como límite inferior de saturación regional cerebral de 55% considerando valores por debajo como hipoxia cerebral, se sumaron los minutos bajo dicho nivel y se denominó al resultado “Dosis de Hipoxia Cerebral”, el cual fue categorizado en tres grupos: “Hipoxia Cerebral Leve” donde se sumaron los minutos con desaturaciones por encima del 25-30%, “Hipoxia Cerebral Moderada” englobando desaturación 31-50% e “Hipoxia Cerebral Grave” con desaturaciones por encima del 50%. Para análisis de datos se dividió la muestra en dos grupos etarios, menores y mayores de 5 años, con justificación en los cambios fisiológicos cerebrales similares a los de adultos a partir de dicha edad.

Posterior se realizaron análisis estadísticos para determinar la “Dosis de Hipoxia Cerebral” que conlleva a un peor resultado primario (vida o muerte) a los 6 meses de egreso, mediante la aplicación del modelo Kaplan-Meier y como resultado secundario se valoró el estado neuro funcional a los 6 meses post egreso con la aplicación de prueba de Kruskal Wallis

estableciendo como factor dependiente el estado neuro funcional al grado de “Dosis de Hipoxia Cerebral” (variable independiente).

Del total de 22 pacientes el 68% (15 pacientes) fueron pacientes mayores de 5 años, de los cuales el 13% fallecieron en el seguimiento a 6 meses posteriores a su egreso, encontrándose el punto de cohorte para mal resultado primario (muerte) una “Hipoxia Cerebral Grave” mayor a 6 minutos, sin considerar el tipo de lesión primaria, obteniendo una sensibilidad y especificidad del 66% y 84%, respectivamente, para buen pronóstico primario (vital) a los 6 meses de presentación de estado neuro crítico en aquellos pacientes con 5 minutos o menos de “Hipoxia Cerebral Grave”. En menores de 5 años no se presentaron defunciones a los 6 meses posteriores a la injuria.

Como resultados secundarios, excluyendo a los pacientes que fallecieron, se evidenció que la “Dosis de Hipoxia Cerebral” para presentar un estado neuro funcional CPC 1 (déficits neurológicos y psicológicos similares al premórbido) es de 25 minutos en promedio, para un estadio CPC 2 (Incapacidad moderada) es de 52 minutos, en pacientes que presentaron CPC 3 (Incapacidad Grave) es de 174 minutos, destacando que ningún paciente valorado a los 6 meses presentaba CPC 4 (Estado Vegetativo).

Nuestro estudio de investigación evidencia que en pacientes con patologías neuro críticas en edades pediátricas se considera que un tiempo de “Hipoxia Cerebral Grave” mayor a 6 minutos conlleva a un aumento en la mortalidad a los 6 meses posteriores al insulto neurológico egreso de la unidad de cuidados intensivos pediátricos, así mismo se evidencia que la “Dosis de Hipoxia Cerebral” es un factor determinante del estado neuro funcional a los 6 meses de egreso. Lo anterior confirma que la determinación de la “Dosis de Hipoxia Cerebral” mediante tecnología rNIRS es un buen marcador pronóstico neuro funcional de los pacientes pediátricos con patologías neuro críticas.

Los autores destacamos como debilidad de este estudio el pequeño tamaño de la muestra, así como la heterogeneidad en cuanto a los estados neuro críticos por lo que se debe ampliar la misma para permitir una significancia estadística más elevada, manteniendo el rango de edades en dos categorías con el punto de cohorte a los 5 años de edad.

Palabras clave: NIRS, rNIRS, Pronóstico neuro funcional, Dosis de Hipoxia Cerebral, Hipoxia Cerebral Leve, Hipoxia Cerebral Moderada, Hipoxia Cerebral Grave.

ABSTRACT

“Time is brain” premise becomes vitally important in neurocritical morbid phases which cause cerebral hypoxia (global or partial), different bibliographic sources refer to hypoxia time frames associated to worse neurofunctional prognosis without reaching consensus on temporality in pediatric ages, nevertheless hypoxia time frames between 6 to 8 minutes have been estimated as deleterious and detrimental to neurofunction in the medium and long term. All of this becomes relevant by having technology and resources to continuously have in real time, non-invasive estimates of regional saturation of the cerebral tissue oxygenation, these readings are achieved using near-infrared spectrum technology; this technology has been applied in neonatal patients with significant impact on the survival of the minors, despite this, the “dose” of cerebral hypoxia that becomes deleterious in pediatric neurocritical patients is still unknown, therefore, the objective of this study is to determine said “dose” and its association with the neurofunctional prognosis at hospital discharge and in the subsequent 6 months based on Cerebral Performance Category (CPC) scale.

An observational, descriptive and cross-sectional study was implemented, with a convenience sample of 22 patients with neurocritical pathology, the level of regional cerebral oxygenation was collected (using near-infrared spectroscopy) in a 120 hour period. It was decided to have a 55% of regional cerebral saturation as the lower limit, considering values below it as cerebral hypoxia, the sum of the minutes below the lower limit was called “Cerebral Hypoxia Dose” and it was cataloged in three groups: ‘Mild Cerebral Hypoxia’ with desaturations below 25-30%, ‘Moderate Cerebral Hypoxia’ comprising desaturations between 31-50% and ‘Severe Cerebral Hypoxia’ with desaturations over 50%.

To accomplish highest statistical significance patients were divided in two big groups, those under 5 years old and those older than this age.

Subsequently by applying the Kaplan-Meier model statistical analyzes were performed to determine the “Cerebral Hypoxia Dose” that leads to a worse primary outcome (life or death) 6 months after discharge, as a secondary result the neurofunctional status 6 months post discharge was valued applying the Kruskal Wallis test, neurofunctional status was established as a dependent factor on the degree of “Cerebral Hypoxia Dose” (independent category).

From the total of 22 patients, 68% (15 patients) were patients older than 5 years, of which 13% died in the next 6 months after their discharge, the cohort point was found for a bad primary outcome (death) 'Severe Cerebral Hypoxia' longer than 6 minutes time frame, regardless of the type of primary injury, sensitivity and specificity of 66% and 84% respectively were obtained for a good primary prognosis (life) at 6 months post discharge in those patients with 5 minutes or less of 'Severe Cerebral Hypoxia'. In children under 5 years of age there were no deaths 6 months after injury.

Excluding patients who died, as secondary results it was evidenced that the "Cerebral Hypoxia Dose" to present a neurofunctional status CPC 1 (minor neurological and psychological deficits) is an average of 25 minutes, for a CPC 2 status (moderate incapacity) the average is 52 minutes, patients with CPC 3 status (severe incapacity) averaged 174 minutes, it is noteworthy that no patient evaluated 6 months post injury presented CPC 4 (vegetative state).

In conclusion, in pediatric patients with neurocritical pathologies it's considered that a 'Severe Cerebral Hypoxia' longer than 6 minutes leads to an increase in mortality in the subsequent 6 months after discharge from pediatric intensive care unit, it is also evident that "Cerebral Hypoxia Dose" is a determinant factor on the neurofunctional status at 6 months post injury.

All of this confirms that the determination of "Cerebral Hypoxia Dose" using rNIRS technology is a good parameter of neurofunctional prognosis in pediatric patients with neurocritical pathologies.

Authors emphasize that it is convenient and necessary to continue with the study to achieve a more significant sample which leads to a better statistical significance, also expanding the sample will allow categorization of pathologies based on their etiology and thus individualize the "Cerebral Hypoxia Dose" by pathology.

Key words: NIRS, rNIRS, Neurofunctional Status, Cerebral Hypoxia Dose, Mild Cerebral Hypoxia, Moderate Cerebral Hypoxia, Severe Cerebral Hypoxia.

INTRODUCCION

En este tema e investigación se busca buscar y determinar, en base al análisis no invasivo de la saturación regional cerebral de oxígeno con apoyo de la tecnología NIRS (espectroscopia del infrarrojo cercano), el tiempo expresado en minutos en condiciones de hipoxia cerebral que condicione un pronóstico neuro funcional malo para los pacientes con patologías que se asocian a padecimientos neuro críticos, tanto de características focales como globales.

Los objetivos principales son determinar la “Dosis de Hipoxia” y la intensidad de la misma que se asocia a mayor mortalidad y también estipular que nivel de desaturación se asocia con mayor morbilidad, lo anterior estableciendo un punto de cohorte de 6 meses post lesión con fines de lograr recabar la mayor cantidad de datos para un adecuado análisis estadístico.

Consideramos los autores que este estudio se empata con una de las líneas de investigación del posgrado del Enfermo Pediátrico en Estado Crítico, siendo esta la línea Nuero crítica; así mismo se cuenta con el personal humano, logístico y material necesario para la óptima realización del estudio.

Para lograr un adecuado entendimiento de los principios fundamentales del estudio, conocer la metodología y los resultados se decidió dividir a este estudio en tres grandes capítulos:

- Capítulo I.- Marco Teórico
- Capítulo II. - Metodología del Estudio
- Capítulo III. - Resultados

CAPITULO I. MARCO TEORICO

FISIOLOGÍA METABÓLICA CEREBRAL

El cerebro es el segundo órgano con la tasa metabólica más elevada de la economía, aunque sorprendentemente sólo representa el 2% del peso corporal, consume aproximadamente el 20% del total del oxígeno del cuerpo, el 25% de la glucosa total y recibe cerca del 15% del gasto cardiaco. En cifras absolutas esto representa 3 - 4 ml de oxígeno por cada 100 gramos de peso en un minuto con un flujo cerebral total de 40 - 60ml/100 gr/min, aproximadamente la mitad de este gasto se invierte en mantener el potencial eléctrico del cerebro (sinapsis) en toda la estructura cerebral y el 50% restante en el mantenimiento tanto estructural como funcional a nivel neuronal (síntesis de neurotransmisores, reacciones enzimáticas anabólicas, transporte iones transmembrana, etc.) (Camandola, 2017)

Cabe destacar que el flujo cerebral y la tasa metabólica depende del grado de “especialización” de cada área cerebral (Wang, 2005), por ejemplo las áreas con materia blanca presentan un flujo de 20ml/100gr/min y una tasa metabólica de 1mlO₂/100gr/min lo que es muy inferior comparado con su contraparte el área cerebral con materia gris la cual presenta un flujo de 60ml/100gr/min y una tasa metabólica de 4 ml/100gr/min, así mismo la extracción de oxígeno difiere en cada zona con una capacidad de extracción del 40% en áreas cerebrales con materia gris y sólo 10% en áreas con materia cerebral blanca.

Lo anterior es de suma importancia si recordamos que la capacidad de “reserva” de oxígeno en el cerebro es de unos efímeros 6 segundos, mientras que las “reservas” de glucosa y fosfato sólo cubren las necesidades metabólicas para situaciones anaerobias durante 6 minutos aproximadamente.

DISPONIBILIDAD DE OXÍGENO CEREBRAL

Como principio hay que recordar que el metabolismo cerebral es variado dependiendo de la región cerebral, por ejemplo a nivel de la corteza cerebral es de 40mmHg mientras que en los pedúnculos disminuye hasta a 1mmHg, así mismo existen diferente variable fisiológicas como del estado ácido – base, la presión arterial de oxígeno y el nivel de consumo metabólico que se puede elevar en procesos patológicos como la fiebre o el estado convulsivo, estos condicionan un aumento de la presión tisular de oxígeno cerebral, aunque en condiciones normales se considera una fluctuación normal de un 5% entre valores de presión de oxígeno conforme el día pasa, considerándose normal un valor global alrededor de 20mmHg de presión de oxígeno tisular.

La entrega de oxígeno a la neurona pasa por una serie de “escalones” en los cuales la presión de oxígeno es el principal determinante para la oferta del mismo (término conocido como cascada de oxígeno), siendo el metabolismo mitocondrial el principal determinante de la demanda de este sustrato; lo anterior se esquematiza en la Imagen 1. (Arora, 2019).

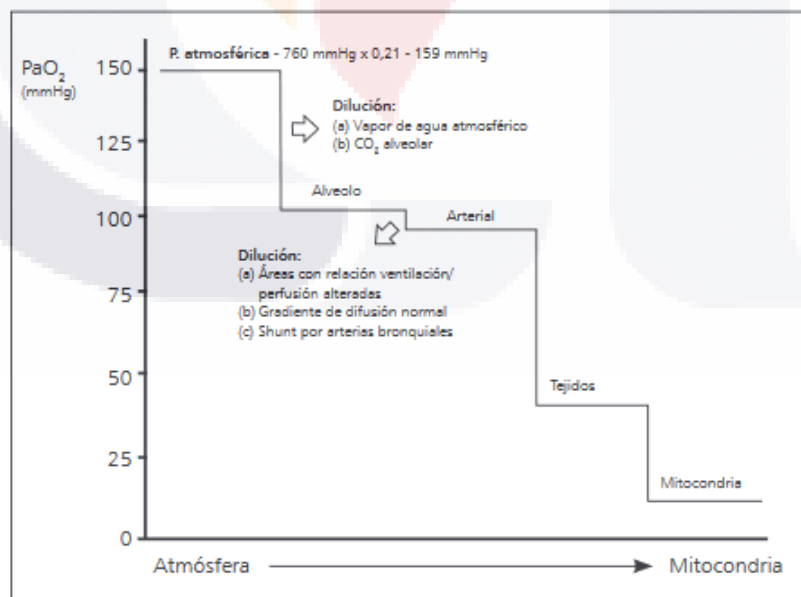


Imagen 1. Cascada de oxígeno. Tomado de Regueira, 2010.

Dicha cascada inicia con la presión de oxígeno (PO_2) a nivel del mar, recordando que el oxígeno representa el 21% (FiO_2) del aire atmosférico y de una presión de 760mmHg ($PO_2 = FiO_2 * P_{ATM}$) la presión atmosférica (P_{ATM}) de oxígeno es de 159mmHg, posterior en la tráquea el aire se calienta y humidifica a 37 grados centígrados donde se encuentra humedad al 100% ($PO_2 = FiO_2 * (P_{ATM} - PH_2O)$) lo que disminuye la presión a 149mmHg, a nivel alveolar se denomina presión alveolar de oxígeno (PAO_2), misma que vuelve a disminuir al mezclarse con la presión alveolar de CO_2 , ($PACO_2$) proceso denominado ventilación, hasta a un nivel de 109mmHg ($PAO_2 = FiO_2 * (P_{ATM} - PH_2O) - (PACO_2 / R)$) disminuyendo hasta 100mmHG en sangre arterial posterior a la difusión por la membrana alveolo-capilar, el oxígeno se encuentra a este nivel tanto disuelto como unido a la hemoglobina (3% y 97% respectivamente), en promedio una persona cuenta con 15 gramos de hemoglobina por cada 100ml de sangre y cada gramo transporta 1.34mililitros de oxígeno, lo que condiciona una capacidad total de transporte de hemoglobina de 19.4mililitros de oxígeno por cada 100 mililitros de sangre, posterior en los capilares disminuye a 46mmHg y debido a la tasa metabólica cerebral y al estado ácido – base se libera oxígeno a los tejidos entregándose a 20 – 25mmHg por el shunt que se presenta entre arterias – arteriolas, llegando así por medio de difusión al citosol con 3mmHg (Ubbink, 2021) donde sólo se utiliza 1mmHg para toda la maquinaria mitocondrial necesaria para mantener el estado basal neuronal cerebral.

FLUJO SANGUINEO CEREBRAL

Bajo condiciones fisiológicas el flujo cerebral tiende a ser heterogéneo con predominio de irrigación a zonas metabólicamente activas para un momento y un tiempo dado, en promedio la materia gris recibe 69ml/100gr/min mientras que regiones con materia blanca solo reciben 28mililitros/100gr/min de flujo sanguíneo, sumando ambos flujos se puede estimar que en condiciones normales es necesario cerca de 900ml para mantener un adecuado flujo cerebral, lo que representa entre el 15 – 20% del gasto cardiaco total. Dichos valores se alteran de forma lineal conforme la edad progresa (Rostami, 2020).

En términos sencillos el flujo sanguíneo cerebral (FSC) está determinado por la presión de perfusión cerebral (PPC) (Rickards, 2014) y las resistencias cerebro vasculares (RCV):

$$FSC = PPC / RCV$$

Lo anterior es de vital importancia ya que la PPC está determinada por la presión arterial media (PAM) menos la presión intracraneal (PIC), y las resistencias vasculares por el diámetro de los vasos intracraneales y la viscosidad sanguínea, por lo que el flujo cerebral sanguíneo es dependiente de la capacidad cerebral de autorregulación de su propio flujo sanguíneo lo que le permite a este órgano asegurar una adecuado flujo ante situaciones de hipoxia siempre y cuando la PAM se mantenga dentro de un rango de 50 – 150 mmHg (Lazaridis, 2021), esquematizado en Imagen 2; ya que fuera de estos rangos se ha demostrado tanto disminución de flujo cerebral como aumento en el riesgo de sangrados intracraneales.

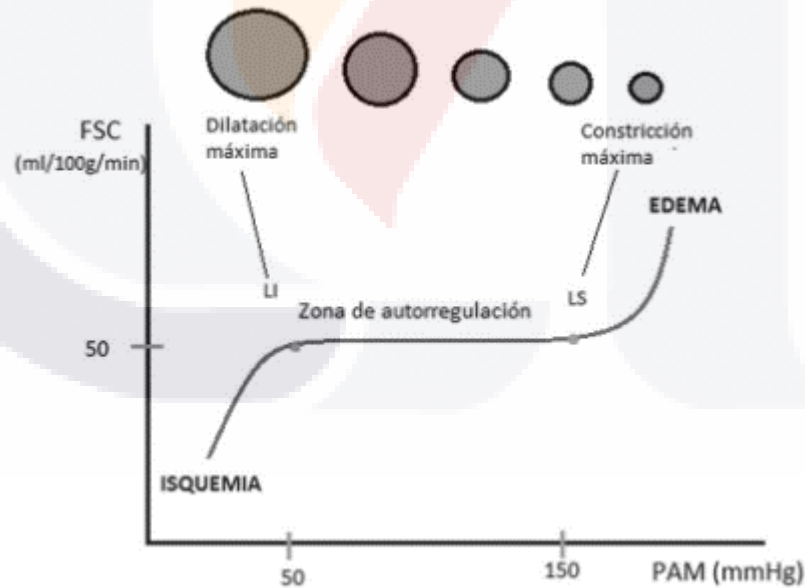


Imagen 2. Curva de auto regulación cerebral normal.

Tomado de González-Johnson (2022)

Aunque aún se encuentra en estudio quien es el principal “agente” causal de la regulación cerebral se han propuesto mecanismos miogénicos, neurogénicos y metabólicos de la autorregulación cerebral, con una evidencia franca en los efectos que las alteraciones en la presión arterial de oxígeno, la presión arterial de CO₂ y la cantidad de hidrogeniones ocasionan en este lecho vascular.

En la siguiente imagen se enlistan aquellos factores que se asocian a vasodilatación cerebral y aquellos que por el contrario generan vasoconstricción cerebral, descrito en Imagen 3. (Hao, 2022).

Vasodilatación	Vasoconstricción
Hipercapnia	Hipocapnia
Acidosis	Alcalosis
Hipoxemia	Hiperoxia

Imagen 3. Factores que influyen en la vasculatura cerebral

METABOLISMO CEREBRAL

Debido a la elevada demanda de glucosa por parte del encéfalo (Mergenthaler, 2013) este tejido cuenta con aproximadamente 30% del valor de glucemia, lo que evidencia su elevada tasa metabólica comparada con el resto de los órganos (Moortele, 2007), aunque su capacidad para sintetizar ATP en condiciones anaerobias es limitada debido a dos factores principales:

- 1) Debido a su alta demanda metabólica el tejido neuronal no almacena glucosa ni oxígeno
- 2) La capacidad de almacenamiento de glicógeno es limitada

Es por esto que el metabolismo cerebral depende segundo a segundo de lo que se le aporta por vía hematógica, lo que conlleva a una capacidad de reserva muy

pobre (2 minutos aproximadamente) por lo que la célula neuronal depende en su totalidad de la formación de ATP por medio de la vía glucólisis aerobia, representación en Imagen 4.

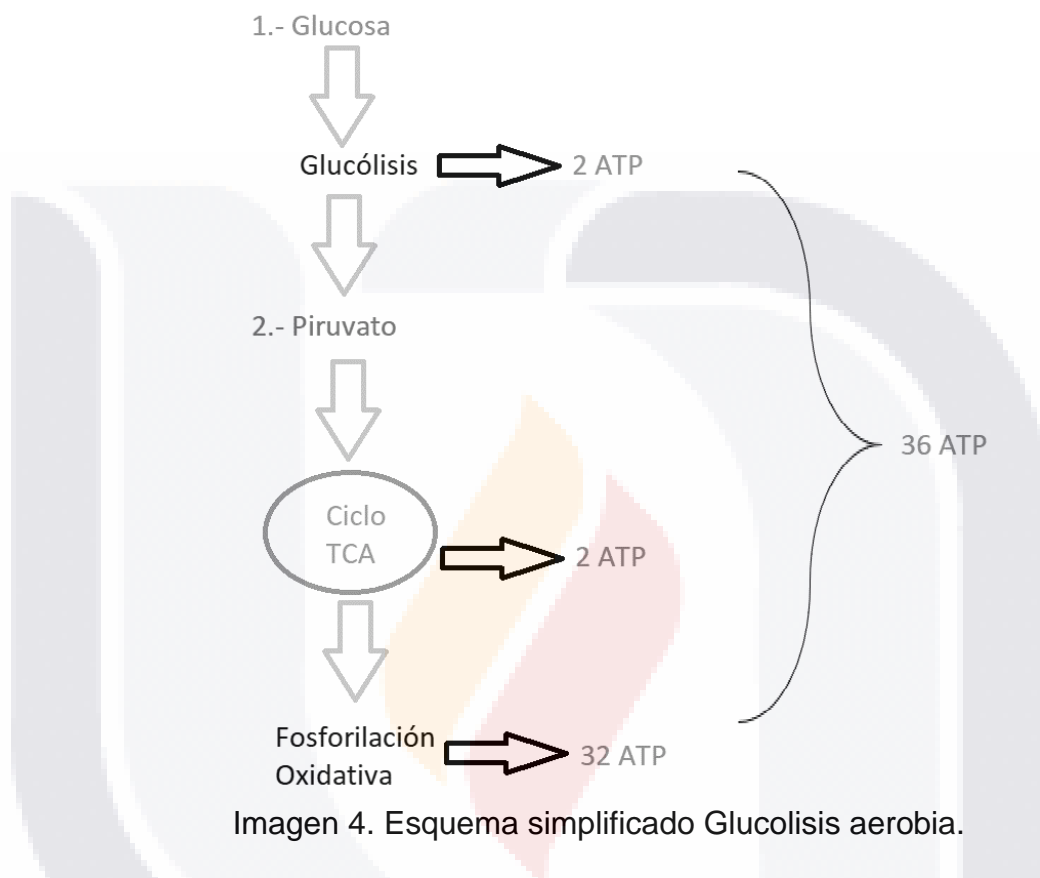


Imagen 4. Esquema simplificado Glucólisis aerobia.

FISIOLOGIA CEREBRAL EN ESTADOS NEURO CRITICOS

La hipoxia es la condición más crítica que el cerebro puede enfrentar ante cualquier patología, se define como la disminución de los niveles tisulares de oxígeno hasta un nivel insuficiente para mantener las funciones y estructura neuronal. Una presión arterial de 50mmHg estimula de forma involuntaria el centro respiratorio, con un cambio entre el metabolismo aerobio hacia aerobio con presiones arteriales de 35mmHg (Wettersvik, 2021).

La isquemia estrechamente se relaciona con hipoxia, aunque la primera también ocasiona disminución del flujo sanguíneo cerebral lo que conlleva al acumulo de productos de degradación como el dióxido de carbono, lactato, piruvato y amonio;

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

dichos marcadores se asocian a un daño neuronal irreversible (Ravindranath, 2018).

Progresivamente los eventos que se presentan ante la hipoxia e isquemia son la falla energética, despolarización de la membrana neuronal, disminución del flujo sanguíneo cerebral, aumento en la liberación de neurotransmisores excitatorios, aumento del calcio intracelular y producción de radicales libres (Doppenberg, 1998).

Se han descrito alteraciones metabólicas durante la hipoxia cerebral, lo que afecta principalmente a nivel mitocondrial con daño por falla microvascular (Dugan, 1999) y reducción del flujo sanguíneo cerebral, condiciones que obligan a la mitocondria neuronal a utilizar el ATP exclusivamente para mantener estable su gradiente transmembrana perdido así el equilibrio entre demanda y aporte energético neuronal.

Esta pérdida del equilibrio ocasiona disfunción de los procesos de síntesis neuronal afectando la sinapsis y en puntos finales se pierde la homeostasis de la membrana mitocondrial originando aumento del calcio intra plasmático, mediador excitatorio que orilla la activación de proteasas, lipasas y radicales libres, condiciones bioquímicas que dirigen a la neurona hacia la destrucción celular (Min, 2019).

Tomando en cuenta lo anterior se han establecido puntos de estudio para micro diálisis cerebral que permitan conocer el estado metabólico cerebral como el lactato que indica metabolismo anaerobio e isquemia, piruvato aumenta en situaciones de hipoxia, relación lactato / piruvato que aumenta ante isquemia y falla de glucólisis aerobia, glicerol el cual indica lesión de las membranas celulares neuronales y glutamato como el principal agente neurotransmisor excitatorio (Sahu, 2017).

ESPECTROSCOPIA DEL INFRARROJO CERCANO

Debido al gran impacto en el pronóstico neuro funcional de las patologías neuro críticas (traumatismo cráneo – encefálico, estado epiléptico, infecciones de sistema nervioso central, estado post- paro, etc.) se han utilizado métodos clínicos, métodos invasivos y no invasivos para guiar y valorar respuesta a tratamientos médicos y/o

quirúrgicos, determinar estados de eminente deterioro o inclusive diagnosticar muerte encefálica.

En este sentido cobran, cada día, mayor importancia aquellos métodos no invasivos, que arrojan resultados en tiempo real sobre la oxigenación cerebral, determinando de forma directa o indirecta la disponibilidad de oxígeno, niveles de saturación regional, así como determinación de medidas indirectas para determinar riesgo de cráneo hipertensivo, etc.

Se conoce como infrarrojo al espectro a la radiación electromagnética entre la luz visible y las microondas, cuyas longitudes abarcan desde 0.7 – 100 micrómetros, clasificándose como infrarrojo lejano, cercano y medio, esquematizado en Imagen 5. (Theophanides, 2012).

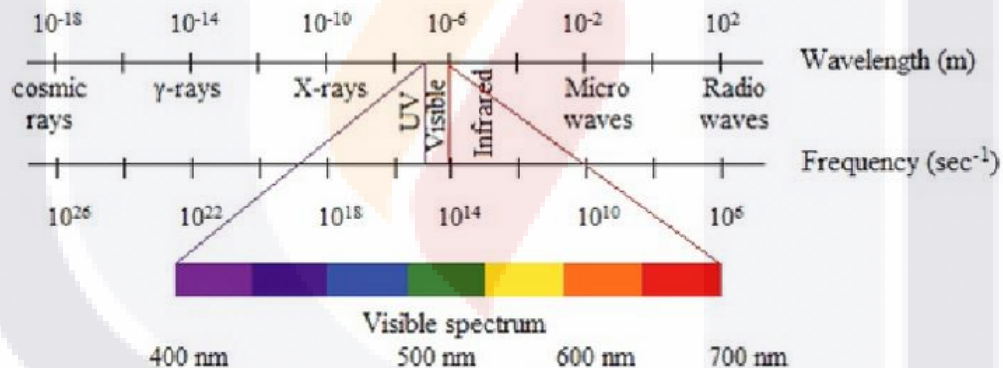


Imagen 5. Espectro electromagnético.

Debido a que las ondas del infrarrojo cercano (400nm – 2,500nm) “vibran” a la misma velocidad que distintos componentes orgánicos (-OH, -NH, -CO, -CH, etc.), representado en Imagen 6; permite que su radiación sea absorbida por tejidos corporales tanto vegetales como animales; lo que aplicando distintos modelos matemáticos conlleva a conocer de forma indirecta el nivel de oxigenación en distintos tejidos orgánicos al determinar el nivel de absorción por la hemoglobina (Motato, 2009).

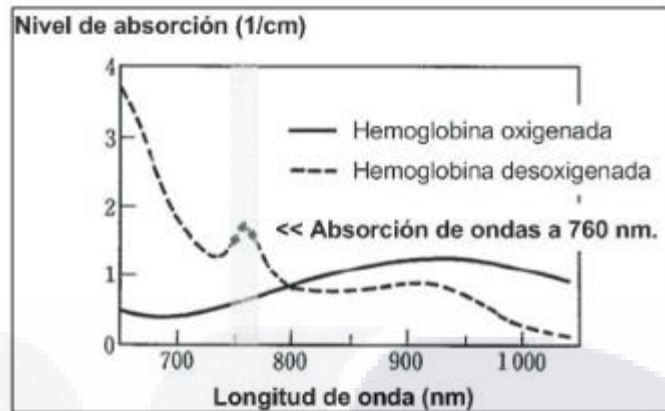


Imagen 6. Nivel de absorción de Hemoglobina oxigenada (Tomado de Motato, 2009)

La técnica NIRS fue descrita desde los años 1800 (Ramirez-García, 2012) cuando Herschel hizo pasar un haz luminoso a través de un prisma, demostrando que se producirán ondas “invisibles” para el ojo humano, más allá del haz rojizo claramente visible, las cuales permitirán detectar la temperatura del objeto en el cual se reflejaba el haz luminoso.

Cerca de 80 años posterior a los descubrimientos de Herschel se lograron evidenciar haces “invisibles” en tejidos orgánicos, lo que permitió que Norris (Williams, 2019), en los años sesenta, aplicará dichos conocimientos en la industria alimentaria.

Las aplicaciones clínicas del NIRS se basan en modificaciones al principio de Beer-Lambert (Bhatt, 2016) para cuantificar concentraciones de hemoglobina oxigenada y desoxigenada mediante determinaciones no invasivas a través del uso de haces infrarrojos los cuales se empatan ante los movimientos vibratorios de dichas moléculas y se absorben, siendo captados sólo aquellos que se reflejan (no se absorben) lo que permite conocer el nivel de saturación regional.

Al colocar un emisor de luces infrarrojas (en todas sus longitudes) y un sensor de dos haces luminosos sobre tejidos orgánicos, y mediante el uso de fórmulas matemáticas, es posible determinar la disponibilidad de oxígeno en dichos tejidos, por lo que la aplicación en ciencias de la salud de esta tecnología ha tenido un auge en los últimos años (Sakudo, 2016).

Descrito lo anterior desde los años noventa se implementó la utilidad de la espectroscopía del infrarrojo cercano (NIRS por sus siglas en inglés) para conocer estados de baja disponibilidad de oxígeno en distintas partes de la economía humana (Varis, 2020), desde determinaciones en lechos vasculares abdominales (Schat, 2014), cerebrales (Hansen, 2022), e incluso con determinaciones durante cirugías cardíacas (Chan, 2017), esto con el fin de conocer la disponibilidad de oxígeno en dichas zonas, lo que al aplicar distintos “talleres” permiten conocer el estado de perfusión y/o determinar estados de hipoxia, isquemia o inclusive hiperemia en la zona corporal a estudiar.

En un estudio realizado por el Dr Watzman se determinó que la cantidad de sangre venosa, arterial y capilar determinado por NIRS cerebral es de 75%, 16% y 9% respectivamente por lo que su aplicación puede extenderse para conocer con fiabilidad la saturación regional cerebral (Imagen 7).

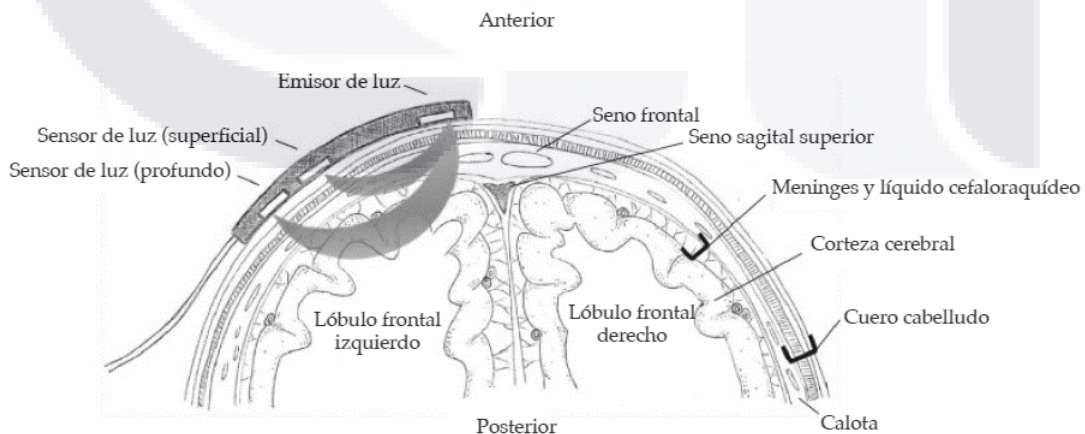


Imagen 7. Saturación regional Cerebral. (Tomado de Brandoni, 2022).

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Para el estudio de situaciones neuro críticas, el uso de tecnología NIRS permite identificar con profundidad de 4 cm desde la piel hasta zonas cerebrales, aunque para disminuir valores erróneos se estableció una profundidad óptima de 2cm (Brandoni, 2022).

Debido a que la técnica no es invasiva y la curva aprendizaje para su interpretación y aplicación es corta, es considerado una herramienta útil para determinar saturaciones cerebrales., mismas que ayudan a la toma de decisiones en base a los cambios entre saturaciones en una región en específico como aquella comparada con otras regiones somáticas con mayor énfasis en estudios realizados comparando los lechos somáticos hepáticos y renales.

Aunque es una terapia no invasiva no debemos de olvidar que su utilidad se ve opacada por la poca región que detecta de saturación y ya que el área es muy limitada se pueden “escapar” lesiones focales fuera del área valorada, por lo que aún sigue siendo una herramienta útil pero que no sustituye a la determinación tisular cerebral de oxígeno mediante sensores intracerebrales colocados en la sustancia blanca encefálica.

Su uso en unidades de terapia intensiva se debe a que desde el año 1977 se refirió como una técnica no invasiva para la determinación de la oxigenación cerebral por el Dr Jobsis (Bale, 2016), permitiendo su gran difusión en unidades neuro críticas, ya que es un método no invasivo, de aplicación en “la cama” del paciente y el cual presenta resultados en tiempo real de la disponibilidad de oxígeno en las zonas regionales debajo de los sensores infrarrojos con reporte de oximetría inmediato ante estímulos que alteren el flujo cerebral y el metabolismo determinado por el estado de oxidación del Citocromo C (Imagen 8).

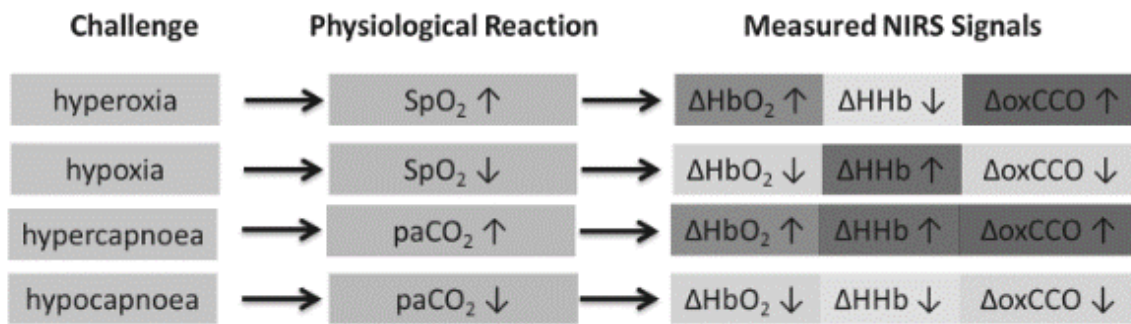


Imagen 8. Relación entre rNIRS cerebral y flujo cerebral. (Tomado Bale, 2016)

Se comparó, por el Dr Daubeney (Daubeney, 1998) que la saturación regional mediante NIRS y por saturación del bulbo de la yugular se aproximan con una confianza cerca del 70% por lo que se puede aplicar como método no invasivo para determinación de saturación regional en edades pediátricas.

Desde su aplicación en los años 80 se han estipulado valores meta de oxigenación en pacientes neurológicamente sanos dando como rango de normalidad cifras de 55-75% (Rao, 2021) con un rango entre cada hemisferio cerebral de 7% como normal, al aplicarse dicha tecnología han nacido sin fin de algoritmos y métodos diagnósticos, entre los cuales se han determinado una diferencia entre un 15 a 20% como “normalidad” entre saturación regional cerebral y saturación regional somática determinada en lechos renales, espláncnicos, mesentéricos y/o hepáticos, esto es de suma importancia para determinar estimaciones de saturación en vena cava inferior, lograr estimar tendencias hacia el aumento o disminución en dicha diferencia y en base a algoritmos matemáticos determinar el origen de la desaturación tanto cerebral como somática.

Cabe destacar que si dicha diferencia se acorta con baja de la saturación regional cerebral indica probable isquemia a nivel central, si se acorta por aumento de niveles somáticos se asocia a estados de deterioro somático con adecuada autorregulación cerebral (cuando la presión arterial media se mantiene en rangos de auto flujo cerebral, 70 – 80 mmHg) y si estos valores se “empatan” por

disminución de ambos valores se destaca la posibilidad de una shock somático con pérdida del auto flujo cerebral.

Debido a la alza de la aplicación en unidades de cuidados cardiovasculares el NIRS ha nacido como alternativa a otras terapias invasiva sen pacientes bajo cirugía cardiaca, ajustando valores si se presentan patologías cianógenas con disminución a 40-45% (Kussman, 2017) como rango de normalidad, con valoración al “éxito” de las correcciones con aumento de rangos de forma continua, así mismo muestra adecuada relación con la inducción y mantenimiento en fases de circulación extracorpórea, donde el corazón deja de latir para ser intervenido de forma quirúrgica y se pasa la circulación a una bomba que suple, de forma momentánea, las funciones cardiacas, cabe destacar que valores durante la inducción bajos del 25% basal del menor o del 40% por más de 15 minutos se asocia a un peor pronóstico neuro funcional y elevadas tasas de secuelas neurológicas comparadas con aquellos menores que no presentan tiempos de hipoxia tan prolongados.

En estados de shock con alteraciones en la perfusión cerebral o procesos meramente neuro críticos se ha implementado el uso de NIRS como buen marcador neuro funcional, esto determinado por el tiempo que dos valores se encuentren por debajo del 35% de su NIRS basal normal para edad, se ha determinado un punto de cohorte de 60 minutos en un lapso de tiempo que puede ser desde 72 a 120 horas del estado crítico hemodinámico es por esto que se han creado algoritmos para el tratamiento de situación en los cuales el NIRS reporta valores críticos de saturación a este nivel.

ALGORITMO DE MANEJO Y ABORDAJE EN CASOS DE HIPOXIA CEREBRAL DETECTADA POR NIRS

En base al protocolo establecido por Denault (Denault, 2007) como primera medida se debe corroborar la adecuada posición de los sensores, así mismo descartar y

retirar aquellos accesos vasculares arteriales o venosos que afecten la circulación central.

Posterior se procede a mejorar la oxigenación global, esto mediante el aumento en la fracción inspirada de oxígeno, ajustes en ventilación no invasiva o incluso llegar hasta la ventilación mecánica con fines de mantener presiones de oxígeno óptimas que aseguren una adecuada saturación central.

En caso de no mejoría se debe asegurar una adecuada presión de perfusión media con metas de 50 – 60 mmHg, valores que en edades pediátricas aseguran una adecuada autorregulación cerebral, mediante el apoyo de aminas vasoactivas o en su defecto vasopresores periféricos tipo vasopresina.

En el cuarto escalón se recomienda mantener una presión arterial de dióxido de carbono en 35, evitando la acidosis cerebral que condiciona vasoespasmo a este nivel y disminuye la capacidad de extracción de oxígeno tisular.

En caso de no presentar mejoría se debe determinar el nivel de hemoglobina del paciente, esto con fines de asegurar que el valor mínimo se encuentra al menos por encima de 7 gr/dL para que se disponga de una adecuada biodisponibilidad que permita un adecuado flujo de oxígeno a regiones cerebrales.

En caso de fallo de todas estas medidas se recomienda la determinación de la presión intracraneal de forma invasiva con medidas como la colocación de catéter para censar presión intracraneal con fines de demostrar hipertensión intracraneal, misma que es una urgencia médica/quirúrgica dependiendo de la etiología y su presencia obscurece el pronóstico neuro funcional al egreso.

En base a lo anterior el NIRS se ha propuesto así mismo como una adecuada medida para valorar el estado neuro funcional al egreso del menor. Distintos estudios han demostrado que su prolongación por debajo del 25% de la apertura

basal o en estimaciones de acuerdo con valores normales para edad se han relacionado con un peor pronóstico funcional.

En base a escalas CPC (Imagen 9) (Fiser, 2000) (Safar, 1981) y GOSE se ha demostrado que la funcionalidad y lograr el retorno a sus actividades diarias se ve entorpecido en aquellos pacientes con tiempos mayores a 15 – 20 minutos por debajo de valores disminuidos un cuarto con respecto a sus predichos normales, aunque sin estudios en edades pediátricos.

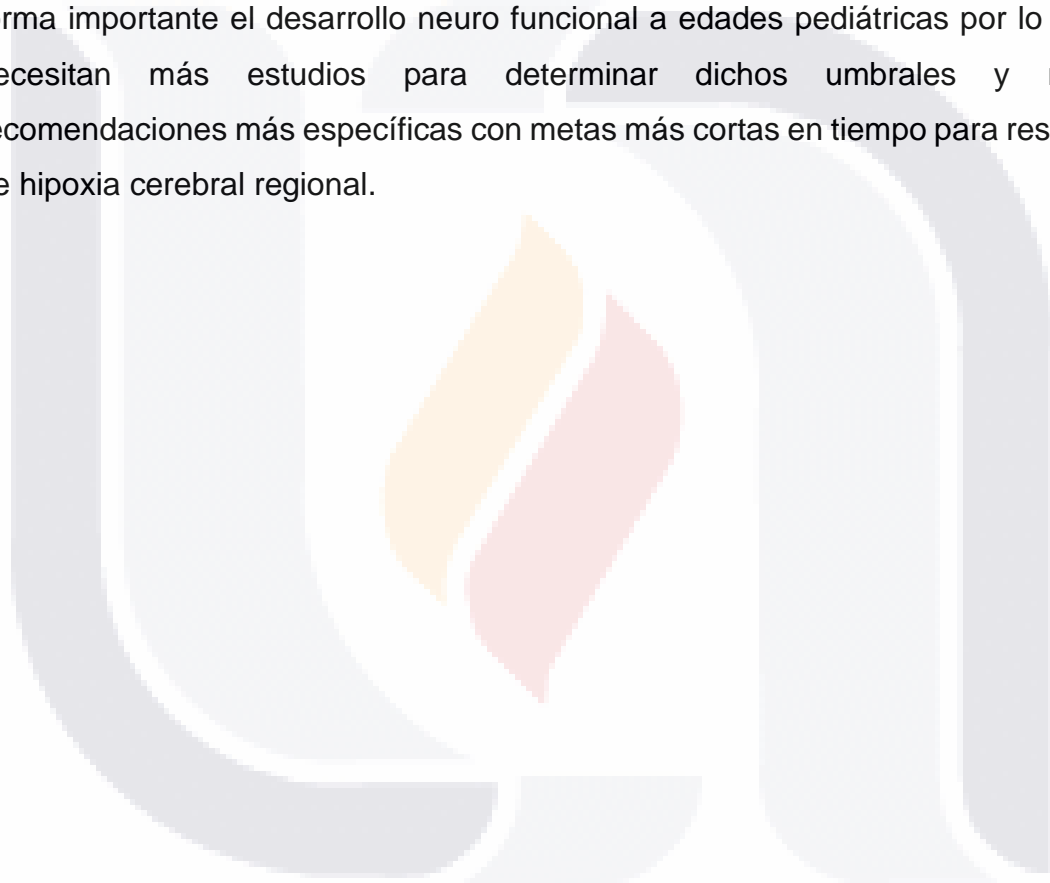
Note: If patient is anesthetized, paralyzed, or intubated, use “as is” clinical condition to calculate scores.
CPC 1. Good cerebral performance: conscious, alert, able to work, might have mild neurologic or psychologic deficit.
CPC 2. Moderate cerebral disability: conscious, sufficient cerebral function for independent activities of daily life. Able to work in sheltered environment.
CPC 3. Severe cerebral disability: conscious, dependent on others for daily support because of impaired brain function. Ranges from ambulatory state to severe dementia or paralysis.
CPC 4. Coma or vegetative state: any degree of coma without the presence of all brain death criteria. Unawareness, even if appears awake (vegetative state) without interaction with environment; may have spontaneous eye opening and sleep/awake cycles. Cerebral unresponsiveness.
CPC 5. Brain death: apnea, areflexia, EEG silence, etc.

Imagen 9. Escala CPC propuesta por Safar en 1981.

En nuestro medio, específicamente en esta unidad hospitalaria, las situaciones que originan estados neuro críticos son amplias, ocupando un 40% de los ingresos. Este grupo de pacientes presentan secuelas neurológicas importantes, las que, en distintos niveles, imposibilitan la vida autónoma o disminuyen las capacidades cognitivas de los pacientes.

Esto ocasiona disrupciones en los núcleos familiares y entorpece la adecuada homeostasis social, perjudicando de manera directa o indirecta a los menores afectados.

Sin embargo, aún no se cuentan con estudios que determinen a partir de que tiempo o a partir de cuánto tiempo por debajo de que umbral de desaturación presenta disminución en las capacidades neurocognitivas y neuro funcionales que afecten de forma importante el desarrollo neuro funcional a edades pediátricas por lo que se necesitan más estudios para determinar dichos umbrales y realizar recomendaciones más específicas con metas más cortas en tiempo para resolución de hipoxia cerebral regional.



JUSTIFICACIÓN

Nuestra unidad de cuidados intensivos pediátricos, a pesar de ser una unidad polivalente, cuenta con los recursos humanos y tecnológicos para el tratamiento oportuno de afecciones neuro críticas, históricamente el 40% de los ingresos a nuestra unidad se relacionan con procesos neuro críticos; incidencia que solamente se vio invertida ante patologías respiratorias en el periodo comprendido entre los años 2020 - 2021, condicionado por la Pandemia Covid – 19; posterior a dicho periodo se ha apreciado una incidencia similar en cuanto a situaciones neuro críticas en nuestra unidad.

Lo anterior muestra la necesidad de contar con monitorización invasiva y no invasiva que permitan valorar de forma multimodal distintos parámetros que condicionan un buen funcionamiento a nivel de sistema nervioso central, siendo la oxigenación cerebral uno de los principales metas del tratamiento ante situaciones neuro críticas.

Por esto cobra vital importancia la determinación de la oxigenación cerebral lo que se puede realizar mediante un catéter intracraneal que nos permite conocer la presión tisular de oxígeno, sin embargo, esta técnica es invasiva, requiriendo capacitación y una curva de aprendizaje para su colocación, y presenta elevado costo su inserción y mantenimiento, por fortuna en nuestra unidad se cuenta con monitores para detectar la saturación regional de oxígeno mediante técnica no invasiva determinada por espectroscopia del infrarrojo cercano (NIRS).

Mediante la tecnología NIRS se logra detectar en tiempo real y de forma no invasiva la saturación regional (rNIRS) de oxígeno cerebral, lo anterior nos ha permitido valorar de forma rápida y continua el estado de oxigenación cerebral, detectando de forma inmediata desaturaciones que condicionan ajustes en el manejo y en caso de persistir sospechar de complicaciones asociadas, requiriendo incluso hasta tratamientos quirúrgicos como craniectomía descompresiva.

Aunque el uso de la tecnología rNIRS ha sido beneficiosa en edades neonatales, procedimientos cardiacos quirúrgicos e incluso para estimar saturación venosa central, existe poca evidencia sobre el nivel de hipoxia cerebral que se asocia a mal pronóstico neuro funcional; por lo que se decidió realizar esta tesis con fines de detectar la “Dosis de Hipoxia Cerebral” subdividida en tres grandes grupos (“Leve”, “Moderada” y “Grave”) para conocer el tiempo de hipoxia que aumenta el riesgo de mortalidad y se relacioné con malos pronósticos neuro funcionales a los 6 meses de egreso de nuestra unidad.



PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la “Dosis de Hipoxia Cerebral”, determinada por rNIRS cerebral, ¿que se asocia con mal pronóstico primario (vida o muerte) y secundario (estado neuro funcional) a 6 meses de egreso en pacientes neuro críticos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del CHMH?

HIPOTESIS

Valores disminuidos de rNIRS cerebral por encima de un 25% en base al valor predicho en edades pediátricos se asocian con peor pronóstico vital y neuro funcional a 6 meses de egreso en pacientes neuro críticos.

HIPOTESIS NULA

Valores disminuidos de rNIRS cerebral por encima de un 25% en base al valor predicho en edades pediátricos no se asocian con peor pronóstico vital y neuro funcional a 6 meses de egreso en pacientes neuro críticos.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la “Dosis de Hipoxia Cerebral” que represente un mal pronóstico para el estado neuro funcional en pacientes con patologías neuro críticas a 6 meses de egreso de nuestra unidad hospitalaria.

ESPECIFICOS

1. Comparar diferentes valores disminuidos de rNIRS y determinar su repercusión en la escala neuro funcional y mortalidad a 6 meses de egreso de nuestra unidad.
2. Determinar si los descensos súbitos o sostenidos se asocian a mayor deterioro en escala funcional.
3. Contar con una base de datos que nos permita crear valores meta en nuestra unidad hospitalaria.

CAPITULO II. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

TIPO DE INVESTIGACION

- Observacional, descriptivo y transversal

UNIVERSO DE TRABAJO

- Totalidad de los pacientes pediátricos en edades no neonatales quienes fueron ingresados a terapia intensiva pediátrica con diagnósticos neuro críticos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes ingresados en la UCI pediátrica del Centenario hospital Miguel Hidalgo en el periodo Mayo 2021 -Mayo 2022 con diagnósticos neuro críticos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes ingresados en quienes no se autorizó consentimiento informado.
- Retiro de consentimiento informado por padwre y/o tutor del paciente.
- Pacientes que no cumplieron con el periodo de 120 horas de vigilancia con rNIRS cerebral.
- Presencia de muerte cerebral durante su estancia en la UCI pediátrica.

VARIABLES DEPENDIENTES

- Resultado primario
 - Vida o muerte a los 6 meses de egreso de nuestra UCIP.
- Resultado secundario
 - Estado neuro funcional

INDEPENDIENTES

- Oxigenación cerebral por rNIRS
- “Dosis de Hipoxia cerebral”

- “Dosis de Hipoxia Cerebral Leve”
- “Dosis de Hipoxia Cerebral Moderada”
- “Dosis de Hipoxia Cerebral Grave”

DEFINICIÓN OPERACIONAL

NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
Oxigenación cerebral por rNIRS.	Determinación de saturación de oxígeno tisular cerebral determinada mediante espectroscopía del infrarrojo cercano.	Valor porcentual de saturación regional cerebral del hemisferio cerebral frontal mediante sensores dérmicos infrarrojos.	Cuantitativa
Dosis de Hipoxia Cerebral.	Cantidad total acumulada en minutos de desaturación por debajo del valor predicho para la edad (55%) determinada por rNIRS.	Suma de minutos de hipoxia tisular regional cerebral establecida como el descenso igual o mayor al 25% del valor predicho en un plazo de 120 horas desde el momento de la lesión neuro crítica.	Cuantitativa
Dosis de Hipoxia Cerebral Leve.	Cantidad parcial acumulada en minutos de desaturación en un rango bajo por debajo del valor predicho para la edad (55%) determinada por rNIRS.	Suma de minutos de hipoxia tisular regional cerebral entre un rango de descenso del 25% al 30% del valor predicho en un plazo de 120 horas desde el momento de la lesión neuro crítica.	Cuantitativa
Dosis de Hipoxia Cerebral Moderada.	Cantidad parcial acumulada en minutos de desaturación en un rango moderado por debajo del valor predicho para la edad (55%) determinada por rNIRS.	Suma de minutos de hipoxia tisular regional cerebral entre un rango de descenso del 31% al 50% del valor predicho en un plazo de 120 horas desde el momento de la lesión neuro crítica.	Cuantitativa
Dosis de Hipoxia Cerebral Grave.	Cantidad parcial acumulada en minutos de desaturación en un rango severo por debajo del valor predicho para la edad (55%) determinada por rNIRS.	Suma de minutos de hipoxia tisular regional cerebral entre un rango de descenso mayores del 50% del valor predicho en un plazo de 120 horas desde el momento de la lesión neuro crítica.	Cuantitativa
Estado neuro funcional.	Rendimiento neurológico y funcional a los 6 meses de egreso.	Determinar con escala “CPC”, en base a puntaje del 1 al 5.	Cualitativa

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó determinación, con tecnología NIRS, de saturación regional cerebral continua (por 120 horas) de todos los pacientes pediátricos que ingresaron a la UCIP del CHMH con diagnósticos neuro críticos con previo consentimiento informado firmado por padres y/o tutor legal.

Debido a la heterogeneidad de las edades se decidió agrupar en dos categorías, menores de 5 años y mayores de 5 años, esto con fines de lograr una mejor comprensión de la repercusión de la hipoxia cerebral en estos dos grandes grupos y favorecer el análisis estadístico.

Posterior de la captura, conteo, categorización y tabulación de las dosis de hipoxia, y también de los diagnósticos, edades y estados neuro funcionales evaluados en la consulta externa y vía telefónica a los 6 meses de egreso se procedió a realizar análisis estadístico de la mortalidad mediante la prueba del modelo Kaplan-Meier y como resultado secundario se valoró el estado neuro funcional con la aplicación de prueba de Kruskal Wallis estableciendo como factor dependiente el estado neuro funcional al grado de “Dosis de Hipoxia Cerebral” factor independiente.

METODO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Realizamos un muestre consecutivo por conveniencia de todos los pacientes con patologías neuro críticas que ingresaron a nuestra unidad en el periodo de Mayo 2021 a Mayo 2022, esto con fines de lograr recabar el estado neuro funcional a 6 meses del egreso; se estimó una muestra de al menos 16 pacientes por año (tomando en cuenta promedios en años previos contando también el periodo de pandemia por Covid – 9) misma que se superó con creces obteniéndose una muestra total de 22 pacientes pediátricos fuera de la edad neonatal.

MATERIAL Y METODOS

Para la realización del estudio se llevó capacitación sobre la colocación de los sensores, su interpretación, el uso de monitor IVOS 5100C y extracción de datos con dos meses previos a su inicio de uso en nuestra unidad, dicha capacitación se otorgó por parte de médicos anestesiólogos con experiencia en la aplicación de monitorización de saturación regional cerebral con tecnología NIRS en áreas quirúrgicas.

A la llegada del paciente neuro crítico se colocaron de forma inmediata los sensores en ambas regiones frontales, determinando el tamaño de los sensores en base a recomendaciones del fabricante por peso de los menores. (Fig. 1)

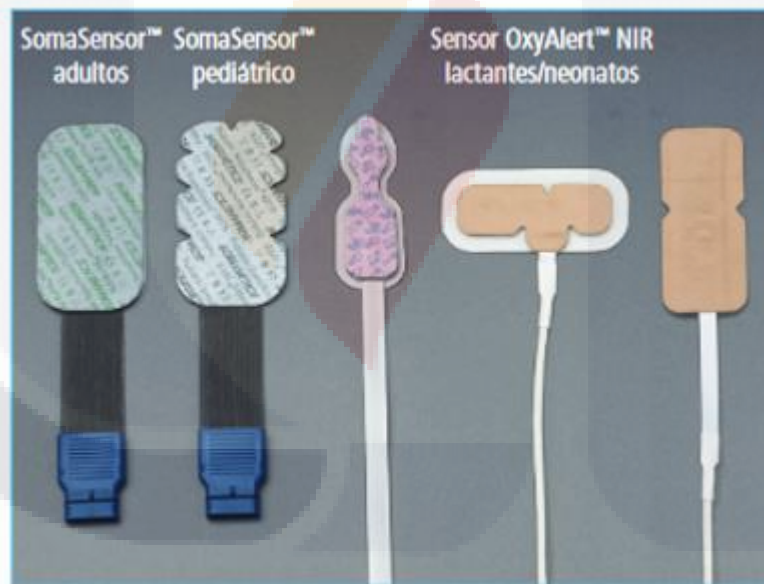


Fig. 1 Sensores de Monitor INVOS 5100C. Neonatales (<5kg)
Pediátrico (5 – 40 kg) y Adulto (>40 kg)

Dicha monitorización se realizó por médicos intensivistas pediatras y médicos residentes de la subespecialidad en Medicina del Enfermo Crítico Pediátrico con estrecha vigilancia ante disminución en los niveles de saturación regional y apegados al algoritmo propuesto en nuestra unidad para el abordaje y tratamiento de la desaturación en base al protocolo propuesto por Denault en 2007. (Fig. 2)

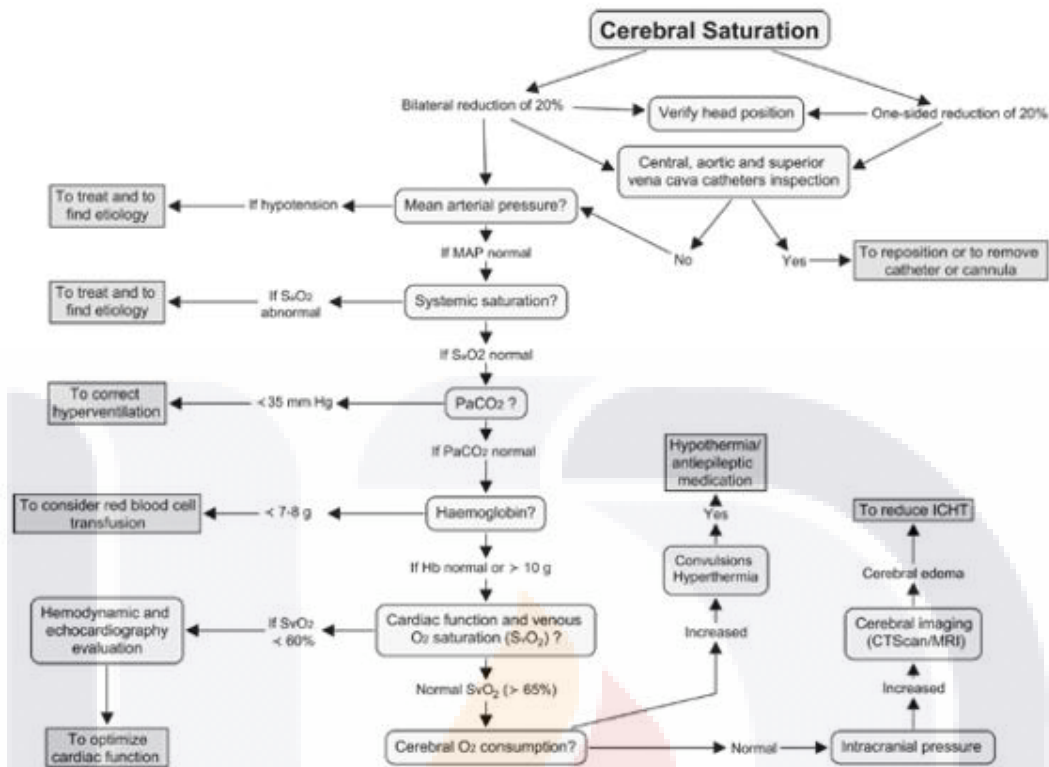


Fig. 2 Algoritmo propuesto por Denault y cols. para el tratamiento de Hipoxia Cerebral.

Dicha monitorización se mantuvo por 120 horas, estableciendo como valor predicho mínimo 55% de saturación regional cerebral, esto en base a lo descrito como valor de referencia en pacientes normales en literatura en pediátrica; ya que los rangos “basales” para cada paciente no eran conocidos por encontrarse con un estado mórbido al inicio de la vigilancia neurológica.

Se introducía el número de expediente y las iniciales de los pacientes para evitar confusiones al momento de la interpretación de los datos, mismos que se extraían de forma quincenal por parte de médicos residentes; la información posterior se analizaba mediante el programa “INVOS Analytics Tool – Version 1.2” el cual permitía la extracción del total de minutos en hipoxia, y de forma manual se sumaban y catalogaban en base de datos por médico residente encargo de este proyecto de tesis.

La base de datos se llenaba al término de cada mes, con doble verificación de la información, esto con fines de anular la presencia de errores, lo que conllevó a un análisis minucioso, debido a la heterogeneidad de los diagnósticos y las edades de los pacientes se decidió establecer dos rangos de edad para el estudio, determinando como punto de cohorte 5 años. Posterior se subdividió la “Dosis de Hipoxia Cerebral” en tres grandes apartados dependiendo de su severidad (Leve, Moderada o Grave).

Para la valoración del pronóstico primario (Vivo o Muerto) y el estado neuro funcional a los 6 meses del egreso de los pacientes se dio seguimiento en la consulta externa de Terapia Intensiva Pediátrica y en casos donde no regresaban se contactó con los padres y/o tutores del paciente mediante vía telefónica par la categorización de ambos resultados, mismos que fueron vaciados en hoja de recolección de datos.

Al contar con la muestra completa se realizó tercera revisión de toda la información, así como corrección de dicha base de datos, catalogando cada variable con acrónimos que permitieran su estadificación en la menor cantidad de grupos posibles con fines de facilitar el análisis de la muestra mediante aplicaciones de cómputo donde se realizó análisis estadístico descrito en apartados posteriores para la obtención de información que permitiera realizar análisis mediante el modelo de Kaplan – Meier para el pronóstico primario en base a “Hipoxia Cerebral Grave” y prueba de Kruskal Wallis para lograr determinar la “Dosis de Hipoxia Cerebral” que conlleva a peor pronóstico neuro funcional.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio fue aprobado en base al cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica por parte del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo el día 13 de Mayo del 2021, obteniéndose el número de registro 2021 – R – 16.

RECURSOS Y LOGÍSTICA

Humanos:

- Médicos residentes de primer y segundo año de la subespecialidad de medicina del enfermo pediátrico en estado crítico fueron quienes colocaron los sensores, programaron el equipo, recolectaron los datos y realizaron el vaciado a base de datos, lo anterior supervisados por los médicos adscritos a la unidad.

Materiales:

- Computadora portátil con el programa informático “INVOS ANALYTICS TOOLS” y “Microsoft Excel”
- Monitor Medtronic 5100c
- Sensores neonatales (< 5 kg)
- Sensores pediátricos (5 – 40 kg)
- Sensores Adultos (>40 kg)

Financieros:

- En menores de 5 años se cubrieron los gastos mediante el programa de beneficioso social INSABI, en mayores se contaba con “stock” de sensores para la realización de dicho estudio.

*Los autores declaran no contar con conflicto de interés

CRONOGRAMA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

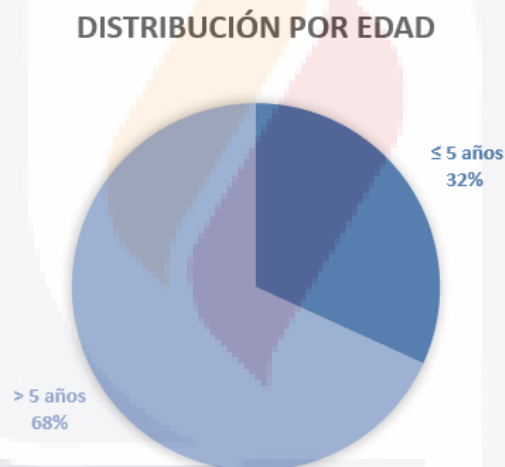
Año	2021		2021 - 2022	2022		
Mes	Mayo	Junio	Julio 2021 a Septiembre 2022	Octubre	Noviembre Diciembre	Enero
Anteproyecto	X					
Aprobación de ética y calidad		X				
Desarrollo del proyecto		X				
Análisis de datos			X			
Presentación de avances en resultados				X		
Elaboración de documento					X	
Presentación final y bosquejo de publicación						X

CAPITULO III. RESULTADOS

En el periodo comprendido de mayo 2021 a mayo 2022 se integró una muestra de 22 pacientes neuro críticos que cumplieron con los criterios de inclusión para formar parte de este estudio, ningún paciente fue excluido del mismo durante la investigación.

Para favorecer un mejor análisis estadístico se decidió catalogar a la población total de estudio en dos grandes categorías (Gráfica 1):

- Pacientes con edad menor o igual a 5 años (32%).
- Pacientes con edad mayor a 5 años (68%).

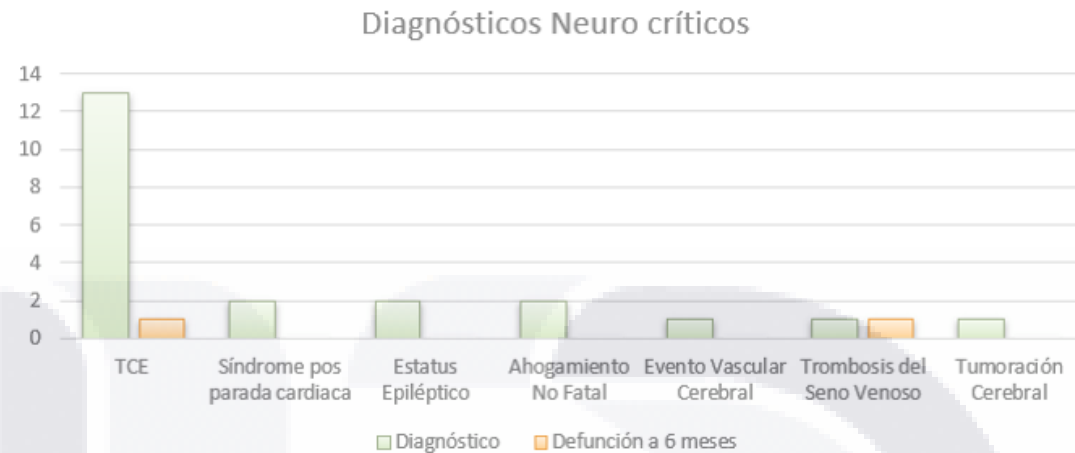


Gráfica 1. Distribución por edad del total de la muestra.

Las patologías neuro críticas más comunes que contribuyeron a este estudio fueron (Gráfica 2):

- Traumatismo craneoencefálico: 9 (59%)
- Síndrome pos parada cardiaca: 2 (9%)
- Estatus Epiléptico: 2 (9%)
- Ahogamiento No Fatal: 2 (9%)
- Evento Vascular Cerebral Hemorrágico: 1 (4.5%)

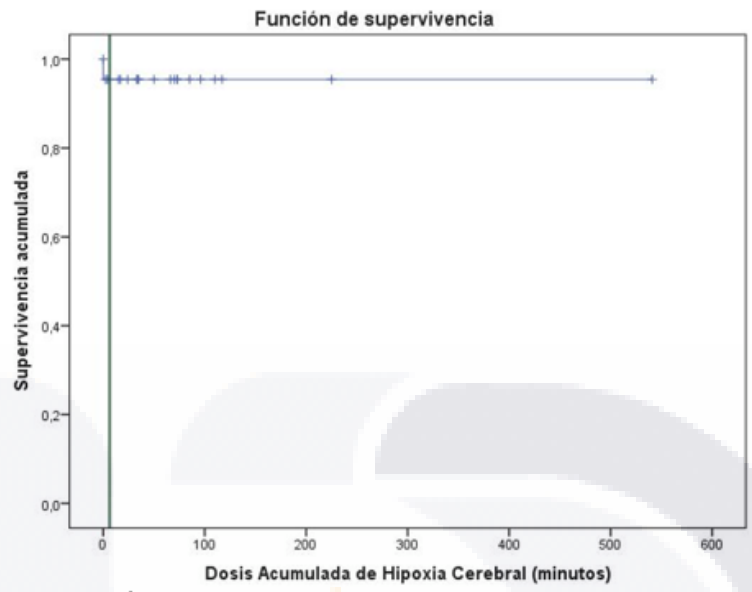
- Trombosis del Seno Venoso: 1 (4.5%)
- Tumoración cerebral: 1 (4.5%)



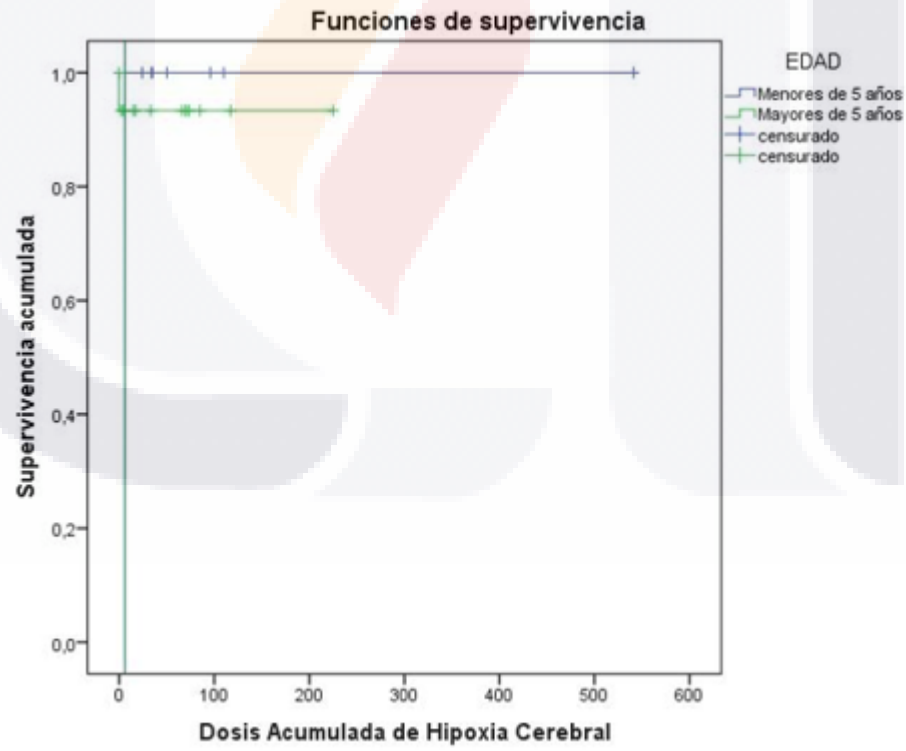
Gráfica 2. Incidencia de Diagnósticos Neuro críticos y causas de mortalidad a 6 meses de egreso.

Para el análisis del resultado primario (vida o muerte) a los 6 meses de la injuria se evidenció mortalidad (9% del total) se presentaron únicamente en el grupo “Pacientes con edad mayor a 5 años” (13% en dicho grupo) siendo las patologías de base el Traumatismo Craneoencefálico y la Trombosis del Seno Venoso.

Es de destacar que los pacientes con resultado primario desfavorable (muerte) fueron aquellos en los cuales mediante modelo Kaplan – Meier se evidencia como factor trascendental y dependiente de la “Hipoxia Cerebral Grave”; encontrándose dicho punto a partir de 6 minutos, lo que se describe en distinta bibliografía internacional (Gráfica 3 y Gráfica 4).



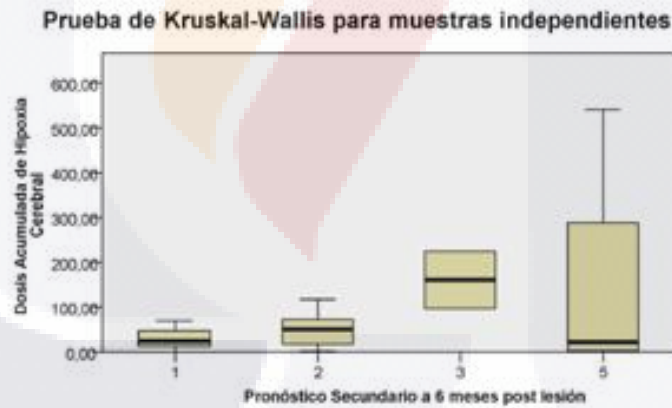
Gráfica 3. Mortalidad a partir de 6 minutos de "Hipoxia Cerebral Grave" en "Pacientes con edad mayor a 5 años"



Gráfica 4. Comparación de mortalidad entre ambos grupos de edad

Consideramos apropiado realizar prueba de Kruskal Wallis para conocer la relación entre “Dosis de Hipoxia Cerebral” y el estado neuro funcional de los pacientes a los 6 meses de la injuria neuro crítica; sin considerar oportuno la determinación de “Dosis de Hipoxia Cerebral” en pacientes con resultado primario desfavorable (muerte), ya que se había evidenciado que el mayor impacto estadístico para dicho resultado es la “Hipoxia Cerebral Grave”; lo anterior evidenció la siguiente relación (Gráfica 5):

- CPC 1 (estado neurológico y psicológico similar al premórbido): Media de 25 minutos
- CPC 2 (Incapacidad moderada): Media de 52 minutos
- CPC 3 (Incapacidad Grave): Media de 174 minutos
- CPCP 4 (Estado Vegetativo): ningún paciente valorado a los 6 meses pos injuria presentó dicho estado neuro funcional



N total	22
Estadístico de contraste	4,251
Grados de libertad	3
Sig. asintótica (prueba bilateral)	,236

1. Los estadísticos de prueba se ajustan para empates.
 2. No se realizan múltiples comparaciones porque la prueba global no muestra diferencias significativas en las muestras.

Gráfica 5. Relación entre “Dosis de Hipoxia” y estado Neuro funcional

CAPITULO IV. DISCUSIÓN

Es prudente investigar para documentar la repercusión que la hipoxia cerebral condiciona en estados patológicos neuro críticos en edades pediátricas, y cómo el tiempo de hipoxia también se relaciona con aumento de mortalidad incluso hasta 6 meses post lesión. Múltiples autores han descrito asociaciones entre la hipoxia cerebral y lesiones estructurales en pacientes en estados neuro críticos globales lo que condiciona peor pronóstico neuro funcional con incapacidad de retomar su vida con normalidad, similar al premórbido (Hoiland, 2021) (Zhou, 2021).

En la literatura existe mucha información sobre aplicación de la espectroscopia del infrarrojo cercano (NIRS) con fines de vigilancia transoperatoria en cirugías cardíacas, a razón de escasez de publicaciones en diferentes edades pediátricas sobre ésta monitorización no invasiva para determinar la saturación regional cerebral de oxígeno en estados neuro críticos, los autores consideramos prudente realizar asociaciones entre lo que hemos denominado “Dosis de Hipoxia Cerebral” así como con la mortalidad y el resultado neuro funcional en pacientes pediátricos no neonatales (Rao, 2021).

El uso de la tecnología NIRS para determinar la saturación regional cerebral conlleva múltiples ventajas entre las cuales se destaca su capacidad de ser colocado rápido y fácilmente, permite la obtención de datos en tiempo real y de fácil interpretación, la capacidad de detección oportuna etiquetando y categorizando eventos de desaturaciones que permitan aplicar algoritmos de tratamiento oportunos con la ventaja principal de ser método no invasivo, confiriendo menor morbilidad.

La bibliografía al igual que en nuestra serie de casos se menciona que en caso de encontrarse desaturaciones críticas por más de 6 minutos el riesgo de mortalidad se eleva de forma considerable, no está por demás comentar que dichos estudios se limitan a edades adultas y con medios invasivos como la determinación de la presión tisular de oxígeno cerebral (Brandoni, 2022).

Todo lo anterior sostiene que este proyecto de investigación es de vital importancia para lograr estimar el tiempo y la severidad de la hipoxia que se asocian con un peor pronóstico primario y pronóstico secundario en base al estado neuro funcional, esto determinado a 6 meses pos-lesión.

A igual que en referencias internacionales, nuestros resultados aportan evidencia como factor principal que conlleva a un pronóstico primario de mortalidad la disminución severa de la saturación regional de oxígeno (desaturación por encima del 50% del predicho para la edad) y que el tiempo de cohorte para dicho tiempo es mayor a 6 minutos, lo que va de la mano junto con la literatura disponible siendo congruente con estudios realizados en población adulta y en animales de experimentación (De Georgia, 2014).

Sobresale que la mortalidad es solo evidenciada en el grupo etario mayor de 5 años, potencialmente asociado a que a partir de esa edad, la capacidad de plasticidad cerebral es disminuida comparada con el grupo en contra parte, aunque la etiología del insulto hipóxico también conlleva un peso que no se logra estimar con ésta investigación ante la debilidad que implica el pequeño tamaño de la muestra por etiologías específicas sin cumplir criterios estadísticos necesarios para realizar comparación entre ellos.

Por lo anterior los autores nos atrevemos a externar que en pacientes neuro críticos independientemente de la edad, es una prioridad de alto valor el evitar disminución grave de la saturación regional cerebral de oxígeno por periodo de tiempo mayor a 5 minutos; por ser un periodo de tiempo elevado de hipoxia grave.

El análisis de resultados encontró que el tiempo prolongado de hipoxia grave se encuentra íntimamente relacionado con lo que los autores llamamos “Dosis de Hipoxia”, obteniéndose como ha sido descrito una relación directa entre peor pronóstico neuro funcional y mayor “Dosis de Hipoxia”.

Cabe destacar que la sensibilidad y especificidad para buen pronóstico neuro funcional a seis meses es significativa hasta una “Dosis de Hipoxia” máxima de 5 minutos de duración

(Sensibilidad 66.7% y Especificidad 84%), posterior a este intervalo de tiempo ambas características se ven disminuidas de forma significativa ($p=0.051$) encontrándose una brecha amplia entre 5 a 10 minutos, considerando lo anterior a razón del pequeño tamaño muestral que trasciende en valores heterogéneos, mismos que son directamente proporcionales a la patología neuro crítica de base.

El análisis de la investigación permite sustentar la importancia de evitar sobrepasar el tiempo de “Dosis de Hipoxia” por encima de 25 minutos para mantener un estado neuro funcional a 6 meses similar al premórbido y disminuir la morbilidad tanto del individuo como el impacto social de su entorno. Conociendo lo anterior es de vital importancia continuar sumar muestra de los diferentes fenotipos etiológicos y por grupo etario en la patología neuro crítica pediátrica no neonatal y determinar si existe diferencia entre las mismas respecto a la “Dosis de Hipoxia Cerebral”, y permitan mejor evidencia científica que permita en su caso establecer puntos de cohorte por cada etiología y/o grupo etario, así mismo valorar el impacto en el número de eventos de desaturaciones y si el nivel de desaturación Leve o Moderado influye por igual en el pronóstico neuro funcional.

Destacamos que debido a que el estudio es “novedoso” no se pueden comparar dichos resultados con algún otro donde se haya realizado la determinación de saturación regional de oxígeno por tecnología NIRS, por lo que externamos la urgente necesidad de continuar con este protocolo de investigación para ampliar la muestra y lograr significancia estadística.

CONCLUSIONES

En pacientes en edad pediátrica no neonatal, en especial mayores de 5 años con enfermedad neuro crítica aguda debe evitarse contundentemente el descenso de la saturación regional de oxígeno mayor al 50% por más de 5 minutos, ya que dicho valor se asocia en forma significativa a mortalidad del 13% a los 6 meses post lesión.

La “Dosis de Hipoxia” es un factor determinante en el pronóstico neuro funcional a 6 meses post lesión en pacientes con patologías neuro críticas, por lo que debe evitarse que su valor supere los 25 minutos.

Se debe incrementar el tamaño muestral en los diferentes fenotipos de etiología neuro crítica aguda pediátrica para homogeneizar en grupo etario individualizando las recomendaciones basadas en evidencia científica confiable.

Debe investigarse el impacto de la “Hipoxia Cerebral Leve” e “Hipoxia Cerebral Moderada” en evento único o múltiples en la fase aguda de estado neuro crítico pediátrico no neonatal en el pronóstico.

En la UCIP de un centro gubernamental de atención terciaria en Latinoamérica (Centenario Hospital Miguel Hidalgo), el seguimiento del algoritmo descrito por Denault para el abordaje de la desaturación regional cerebral ha demostrado ser efectivo por lo que recomendamos continuar su aplicación.

GLOSARIO

Traumatismo craneo encefálico: Lesión adquirida del encéfalo que ocurre cuando un traumatismo directo o indirecto daña al cráneo y las estructuras que este contiene.

Síndrome pos parada cardíaca: Estado clínico secundario al cese de la función contráctil cardíaca que involucra daño cerebral por hipoxia y por reperfusión en pacientes quienes se logra retorno a la circulación.

Estatus epiléptico: Evento convulsivo que se mantiene por más de 5 minutos con actividad eléctrica descontrolada a nivel cerebral, con manifestaciones clínicas y/o alteraciones electroencefalográficas o la incapacidad de retorno a un estado basal entre cada evento convulsivo.

Ahogamiento no fatal: Episodio donde el afectado sufre lesión por ahogamiento sin llegar a la defunción.

Evento vascular cerebral hemorrágico: Presencia de sangrado a nivel encefálico secundario a la ruptura de un vaso sanguíneo en dicha estructura o su periferia.

Trombosis del seno venoso: Tipo de evento vascular cerebral no hemorrágico que se caracteriza por la presencia de un coágulo que obstruye el flujo sanguíneo a nivel del seno venoso.

Tumoración cerebral: Presencia de un conglomerado de células cancerosas en tejido nervioso central, con origen histológico variado.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Camandola, S. & Mattson, M. P. (2017). Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *The EMBO Journal*, 36(11), 1474-1492.
2. Wang, J., Rao, H., Wetmore, G. S., Furlan, P. M., Korczykowski, M., Dinges, D. F. & Detre, J. A. (2005). Perfusion functional MRI reveals cerebral blood flow pattern under psychological stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(49), 17804-17809.
3. Arora, S. & Tanti, P. (2019). Physiology of Oxygen Transport and its Determinants in Intensive Care Unit. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 23(S3), 0-0.
4. Regueira, T. & Andresen, M. (2010). Manipulación del transporte y consumo de oxígeno en la sepsis. *Revista médica de Chile*, 138(2).
5. Ubbink, R., Wefers Bettink, M. A., van Weteringen, W. & Mik, E. G. (2020). Mitochondrial oxygen monitoring with COMET: verification of calibration in man and comparison with vascular occlusion tests in healthy volunteers. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 35(6), 1357-1366.
6. Rostami, E., Nilsson, P. & Enblad, P. (2020). Cerebral Blood Flow Measurement in Healthy Children and Children Suffering Severe Traumatic Brain Injury—What Do We Know? *Frontiers in Neurology*, 11.
7. Rickards CA and Tzeng Y-C (2014) Arterial pressure and cerebral blood flow variability: friend or foe? A review. *Front. Physiol.* 5:120.
8. Lazaridis, C. (2021). Cerebral Autoregulation: The Concept the Legend the Promise. *Neurocritical Care*, 34(3), 717-719.
9. González-Johnson, Lucas, Zomosa, Gustavo, Valenzuela, Bayron, Maldonado, Felipe, Baabor, Marcos, & Romero, Carlos. (2022). Actualización en el tratamiento del síndrome de hipertensión intracraneana. *Revista médica de Chile*, 150(1), 78-87.
10. Hao, G. S., Fan, Q. L., Hu, Q. Z. & Hou, Q. (2022). Research progress on the mechanism of cerebral blood flow regulation in hypoxia environment at plateau. *Bioengineered*, 13(3), 6353-6358.
11. Mergenthaler, P., Lindauer, U., Dienel, G. A. & Meisel, A. (2013). Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends in Neurosciences*, 36(10), 587-597.
12. Öz, G., Seaquist, E. R., Kumar, A., Criego, A. B., Benedict, L. E., Rao, J. P., Henry, P. G., Van De Moortele, P. F. & Gruetter, R. (2007). Human brain glycogen content and metabolism: implications on its role in brain energy metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 292(3), E946-E951.
13. Wettervik, T. S., Engquist, H., Howells, T., Lenell, S., Rostami, E., Hillered, L., Enblad, P. & Lewén, A. (2020). Arterial Oxygenation in Traumatic Brain Injury—Relation to Cerebral Energy Metabolism, Autoregulation, and Clinical Outcome. *Journal of Intensive Care Medicine*, 36(9), 1075-1083.
14. Tiruvoipati, R., Pilcher, D., Botha, J., Buscher, H., Simister, R. & Bailey, M. (2018). Association of Hypercapnia and Hypercapnic Acidosis With Clinical Outcomes in Mechanically Ventilated Patients With Cerebral Injury. *JAMA Neurology*, 75(7), 818.
15. Doppenberg, E. M. R., Zauner, A., Watson, J. C. & Bullock, R. (1998). Determination of the Ischemic Threshold for Brain Oxygen Tension. *Intracranial Pressure and Neuromonitoring in Brain Injury*, 166-169.

16. Dugan LL, Choi DW. (1999). Microvascular injury in Hypoxia-Ischemia. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al., editors. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven.
17. Min, J. W., Bu, F., Qi, L., Munshi, Y., Kim, G. S., Marrelli, S. P., McCullough, L. D. & Li, J. (2019). Inhibition of Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase Kinase β Is Detrimental in Hypoxia-Ischemia Neonatal Brain Injury. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2063.
18. Theophanides, T. (2012). Introduction to Infrared Spectroscopy. In (Ed.), *Infrared Spectroscopy - Materials Science, Engineering and Technology*. IntechOpen.
19. Motato Toro, Óscar Fernando, & Loaiza Correa, Humberto. (2009). Identificación biométrica utilizando imágenes infrarrojas de la red vascular de la cara dorsal de la mano. *Ingeniería e Investigación*, 29(1), 90-100.
20. Ramírez-García S, Carranza-Castro PH, Gutiérrez-Salinas J, et al. (2012). Aplicación en medicina de la espectroscopia de infrarrojo cercano. *Med Int Mex*;28(4):365-370.
21. Williams, P. (2019). Karl H. Norris, the Father of Near-Infrared Spectroscopy. *NIR news*, 30(7-8), 25-27.
22. Bhatt, M., Ayyalasomayajula, K. R. & Yalavarthy, P. K. (2016). Generalized Beer-Lambert model for near-infrared light propagation in thick biological tissues. *Journal of Biomedical Optics*, 21(7), 076012.
23. Varis, E., Pettilä, V. & Wilkman, E. (2020). Near-Infrared Spectroscopy in Adult Circulatory Shock: A Systematic Review. *Journal of Intensive Care Medicine*, 35(10), 943-962.
24. Schat, T. E., van der Laan, M. E., Schurink, M., Hulscher, J. B., Hulzebos, C. V., Bos, A. F. & Kooi, E. M. (2014). Abdominal near-infrared spectroscopy in preterm infants: A comparison of splanchnic oxygen saturation measurements at two abdominal locations. *Early Human Development*, 90(7), 371-375.
25. Hansen, M. L., Hyttel-Sørensen, S., Jakobsen, J. C., Glud, C., Kooi, E. M. W., Mintzer, J., de Boode, W. P., Fumagalli, M., Alarcon, A., Alderliesten, T., Greisen, G., Austin, T., Bruckner, M., de Boode, W. P., Dempsey, E., Ergenekon, E., Gucuyener, K., Levy, P. T., Liem, K. D., . . . Lemmers, P. (2022). Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring (NIRS) in children and adults: a systematic review with meta-analysis. *Pediatric Research*.
26. Chan, M. J., Chung, T., Glassford, N. J. & Bellomo, R. (2017). Near-Infrared Spectroscopy in Adult Cardiac Surgery Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 31(4), 1155-1165.
27. Use of near infrared spectroscopy for hemodynamic monitoring in pediatrics. (2022). *Archivos Argentinos de Pediatría*, 120(2).
28. Bale, G., Elwell, C. E. & Tachtsidis, I. (2016). From Jöbsis to the present day: a review of clinical near-infrared spectroscopy measurements of cerebral cytochrome-c-oxidase. *Journal of Biomedical Optics*, 21(9), 091307.
29. Daubeney, P., Smith, D., Pilkington, S., Lamb, R., Monro, J., Tsang, V., Livesey, S. & Webber, S. (1998). Cerebral oxygenation during paediatric cardiac surgery: identification of vulnerable periods using near infrared spectroscopy. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 13(4), 370-377.
30. Rao, A., Gourkanti, B. & Van Helmond, N. (2021). Near-Infrared Spectroscopy Monitoring in Pediatric Anesthesiology: A Pro-Con Discussion. *Cureus*.
31. Kussman, B. D., Laussen, P. C., Benni, P. B., McGowan, F. X. & McElhinney, D. B. (2017). Cerebral Oxygen Saturation in Children With Congenital Heart Disease and Chronic Hypoxemia. *Anesthesia & Analgesia*, 125(1), 234-240.

32. Denault, A., Deschamps, A. & Murkin, J. M. (2007). A Proposed Algorithm for the Intraoperative Use of Cerebral Near-Infrared Spectroscopy. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 11(4), 274-281.
33. Fiser, D. H., Long, N., Roberson, P. K., Hefley, G., Zolten, K. & Brodie-Fowler, M. (2000). Relationship of Pediatric Overall Performance Category and Pediatric Cerebral Performance Category scores at pediatric intensive care unit discharge with outcome measures collected at hospital discharge and 1- and 6-month follow-up assessments. *Critical Care Medicine*, 28(7), 2616-2620.
34. Safar, P. (1983). Brain Resuscitation. *Care of the Critically Ill Patient*, 751-763.
35. Hoiland, R. L., Rikhranj, K. J. K., Thiara, S., Fordyce, C., Kramer, A. H., Skrifvars, M. B., Wellington, C. L., Griesdale, D. E., Fergusson, N. A. & Sekhon, M. S. (2022). Neurologic Prognostication After Cardiac Arrest Using Brain Biomarkers. *JAMA Neurology*, 79(4), 390.
36. Zhou, S., & Maciel, C. (2021). Hypoxic-Ischemic Brain Injury after Cardiac Arrest. In M. Jaffa & D. Hwang (Eds.), *Shared Decision Making in Adult Critical Care* (pp. 77-92).
37. Imberti, R., Bellinzona, G., Riccardi, F., Pagani, M. & Langer, M. (2003). Cerebral perfusion pressure and cerebral tissue oxygen tension in a patient during cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Medicine*, 29(6), 1016-1019.
38. De Georgia, M. A. (2014). Brain Tissue Oxygen Monitoring in Neurocritical Care. *Journal of Intensive Care Medicine*, 30(8), 473-483.



ANEXO A



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

“«DOSIS DE HIPOXIA CEREBRAL», DETERMINADA POR rNIRS, COMO FACTOR PRONÓSTICO NEUROFUNCIONAL EN PADECIMIENTOS NEURO-CRÍTICOS EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS DEL CHMH DE MAYO 2021 – MAYO 2022”

FECHA DE PREPARACIÓN: JUNIO DE 2021

Investigador principal: Miguel Ángel Pelcastre Mejía

Dirección del investigador: Avenida Heroico Colegio Militar #609, Santa Anita Primetra Sección, Aguascalientes, Aguascalientes

Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias): +52 771 191 40 19

Investigadores participantes: Dra. Maricela García Arellano

Nombre del patrocinador del estudio: No Aplica

Dirección del patrocinador: No aplica

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: Junio 2021

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le invitará a que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede tomar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de qué son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para usted
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad que tiene de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se afecte su atención y el tratamiento en el Instituto.
- VIII. La seguridad de que no se le va a identificar de forma particular y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso del investigador de proporcionarle la información actualizada que pueda ser obtenida durante el estudio, aunque esto pudiera afectar a su disposición para continuar con su participación.
- X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación.

Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de tomar una decisión final en los días futuros.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Padre o Tutor.

El Centenario Hospital Miguel Hidalgo, a través del grupo de investigación, le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo: Determinar la “Dosis de Hipoxia Cerebral” (saturación baja en cerebro) que se asocia a un mal pronóstico al egreso de su familiar, mediante la aplicación de sensores en la frente que no son dolorosos ni incómodos.

La duración del estudio es de 12 meses

Se realizará ultrasonido a todos los pacientes con enfermedades neuro críticas ingresadas a nuestra unidad

Su hijo(a), es invitado a participar en el proyecto, pues cuenta con las características clínicas previamente descritas.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Se colocarán sensores en la frente de su hijo(a) que nos permitan conocer la cantidad de oxígeno en el lecho cerebral de forma precisa y continua, dicho procedimiento no genera incomodidad, dolor ni aumento en los costes de su atención médica.

RIESGOS E INCONVENIENTES

No existe

BENEFICIOS POTENCIALES

Establecer el tiempo en minutos de hipoxia cerebral a partir de los cuales se presentan complicaciones neuro funcionales en los pacientes a los 6 meses de egreso de nuestra unidad hospitalaria.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

Ninguna

COMPENSACION

La aplicación de la tecnología rNIRS nos permite conocer de forma precisa el estado de oxigenación cerebral de su hijo(a), esto permite acortar el tiempo de identificación ante datos de hipoxia cerebral y actuar de forma más rápida, disminuyendo así el impacto

negativo que dicha condición genera. Lo anterior no mermará el tratamiento de su hijo(a) y no elevará los costes de su atención médica.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Debido a que su participación es voluntaria cuenta con la capacidad de decidir si su hijo(a) entra a dicho protocolo de estudio, sin otra alternativa para la determinación de la saturación cerebral de forma no invasiva en nuestra unidad.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

La NO PARTICIPACIÓN en este estudio no generará que la calidad en su atención médica se vea mermada, tampoco se disminuirá la intensidad terapéutica que su paciente necesite ni se generarán represalias contra su persona y/o hijo(a).

Así mismo si usted considera no continuar con el estudio se puede retirar el consentimiento en cualquier tiempo del estudio, desde la colocación de los sensores hasta 6 meses posteriores a su egreso.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Ningún nombre será publicado en ningún estudio.

La confidencialidad será resguardada mediante el uso de dígitos para especificar diagnósticos, de forma conjunta solo se utilizarán las iniciales y el número de expediente para la base de datos necesaria para el análisis de la información obtenida, dicha base de datos no se comparte con terceros y en caso de que usted decida retirar el consentimiento su información será eliminada de forma permanente de nuestra base de datos.

Cabe recordar que el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo aprobó previo análisis dicho proyecto de estudio en base a las leyes federales de Investigación Médica.

También solicitamos de ante mano se nos autorice ponernos en contacto con usted vía telefónica para la evaluación posterior a su egreso hospitalario en caso de ser necesario.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

Investigador Principal: Dr. Miguel Ángel Pelcastre Mejía
Teléfono de contacto +52 771 191 40 19

Asesor Clínico: Dra. Maricela García Arellano

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he

tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Por favor responda las siguientes preguntas

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Declaración del paciente: Yo,

_____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Si tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerme en contacto Dr. Sinahi Jesús Figueroa Flores Tel +52 1 312716616. Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en el estudio, problemas, preocupaciones o preguntas, obtener información u ofrecer información sobre el desarrollo del estudio, siéntase en la libertad de hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (Dr. Carlos Domínguez Reyes, teléfono: 449 994 6720 ext. 8646). He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Coloque la huella digital del participante sobre esta línea si no sabe escribir

Nombre del representante legal (si aplica)

Firma del representante legal

Fecha

Nombre del Investigador

Firma del Investigador que explicó el documento

Fecha

Nombre del Testigo 1 Firma del Testigo 1

Fecha

Relación con el participante:

Dirección:

Nombre del Testigo 2

Firma del Testigo 2

Fecha

Relación con el participante:

Dirección:

Lugar

y

Fecha: