

HERRAMIENTAS PRONÓSTICAS EN
ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA NEONATAL
TRATADA CON HIPOTERMIA

Ana Raquel Barrio Sacristán

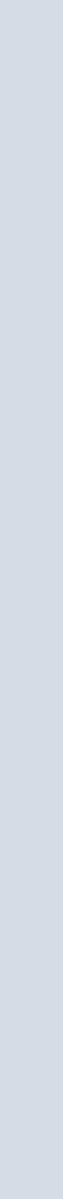
Unidad de Neonatología

Abril 2019

The complexity of physicians' understanding and management of prognostic uncertainty in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

Lisa Anne Rasmussen^{1,2,3} · M. Ariel Cascio^{2,3} · Amaryllis Ferrand^{2,4} · Michael Shevell^{3,5} · Eric Racine^{2,3,4}

PRONÓSTICO... ¿POR QUÉ?



- Identificar aquellos niños que se puedan beneficiar de intervenciones.
- Información/orientación a los padres.
- Decisiones al final de la vida.

ESTABLECER PRONÓSTICO en EHI

- Ha de ser individualizado.
- Es un proceso continuo.
- Se basa en la valoración de datos acumulados:
 - Clínica durante el ingreso (gravedad EHI).
 - Pruebas complementarias: neurofisiológicas, neuroimagen, neurobioquímicas.
- Comunicación con los padres: información honesta y objetiva.
- Evitar: “nunca se sabe” “el tiempo dirá” ...
- Ofrecer en el informe de alta una aproximación individualiza acerca del riesgo neuroevolutivo.

GRADUACIÓN DE LA GRAVEDAD

☐ EHI LEVE

- Tradicionalmente considerada “sin riesgo”
- Pueden presentar a largo plazo: problemas en motrizidad fina, aprendizaje, conducta....

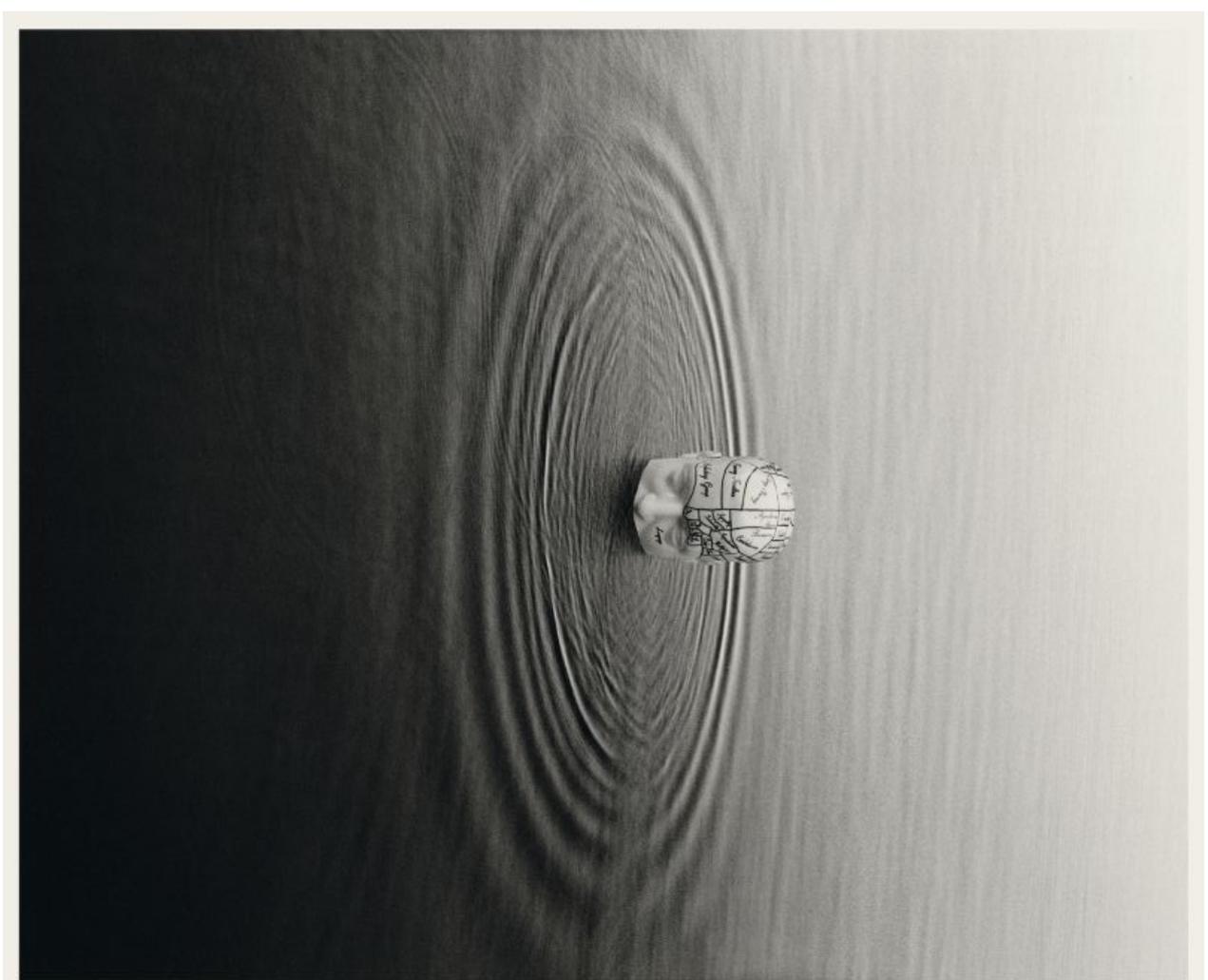
☐ EHI MODERADA

- Mortalidad: 10%
- Discapacidad moderada-grave en los supervivientes: 20-45%

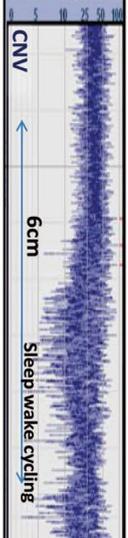
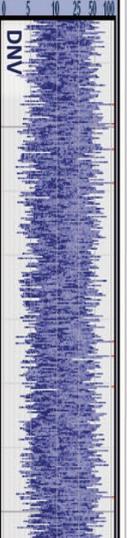
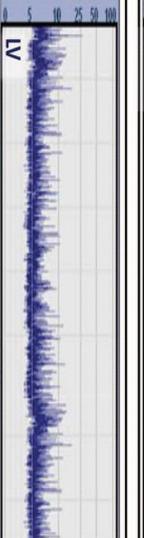
☐ EHI GRAVE

- Mortalidad: 50-75%
- Casi todos los supervivientes desarrollan secuelas neurológicas significativas

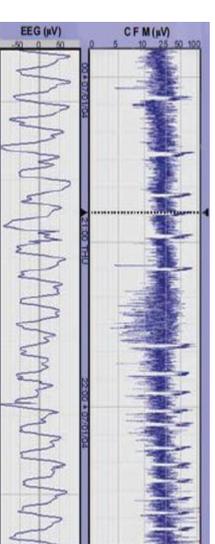
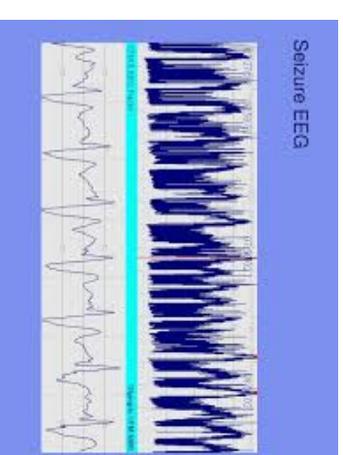
EEGα



EEG DE AMPLITUD INTEGRADA (aEEG)

Voltage classification	aEEG trace 6cm/hour	Pattern classification
Normal lower margin >5µV upper margin >10µV		CNV Continuous Normal Voltage
Moderately abnormal lower margin ≤5µV upper margin >10µV		DNV Discontinuous Normal Voltage
Trace		BS Burst Suppression
Abnormal		LV Low Voltage
Severely abnormal lower margin <5µV upper margin <10µV		FT Flat Trace (isoelectric)

From Thorlesen M, et al. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. Pediatrics. 2010 Jul;126(1):e131-9. PMID:9563847 Reprinted with permission of The American Academy of Pediatrics.



Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy

M C Toet, L Hellström-Westas, F Groenendaal, P Eken, L S de Vries

Infants with normal outcome

Infants with poor outcome

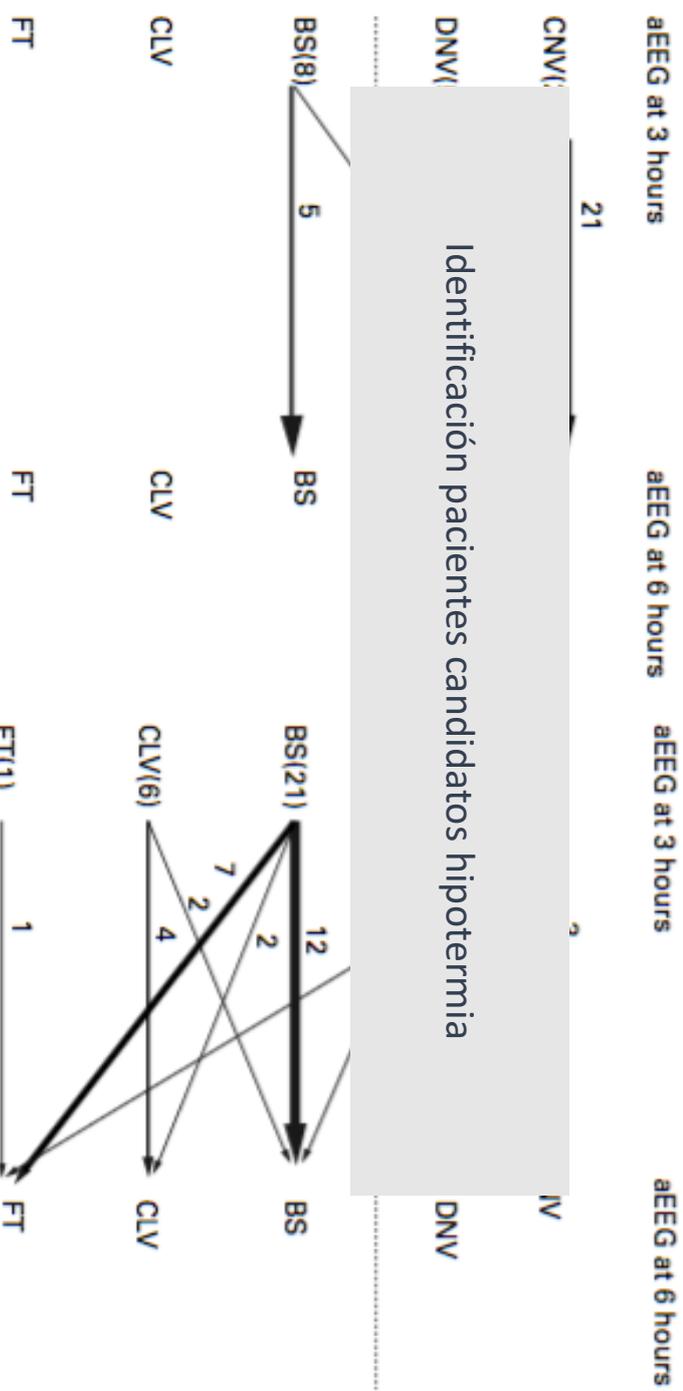
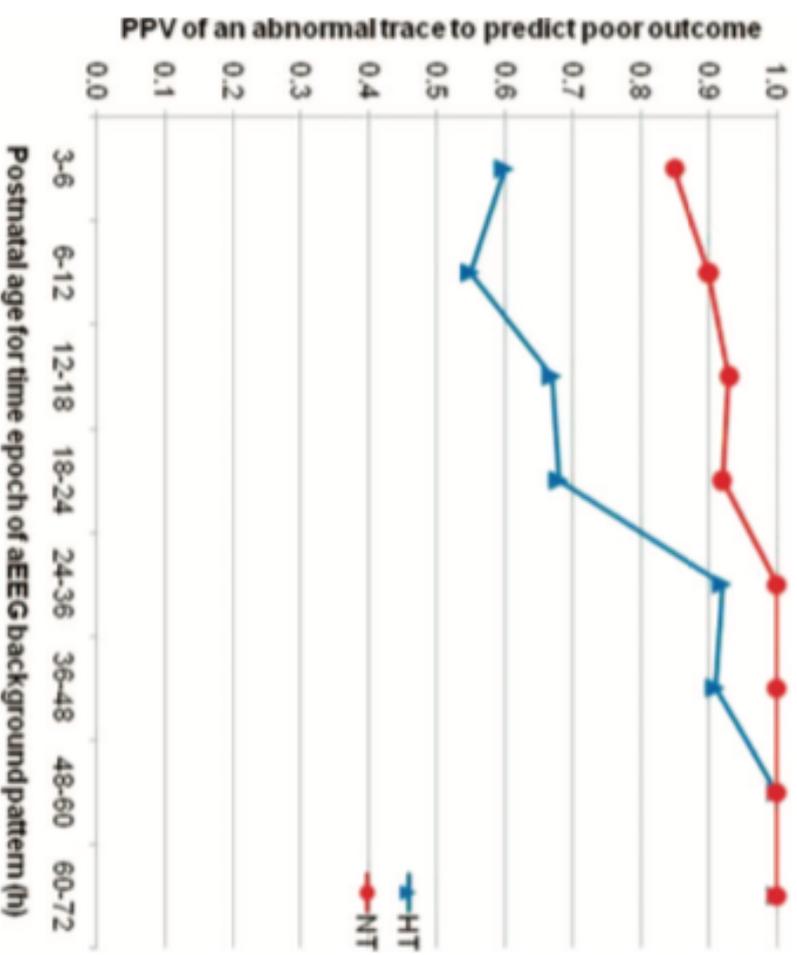


Figure 2 aEEG patterns in infants with normal outcome.

Figure 3 aEEG patterns in infants with poor outcome.

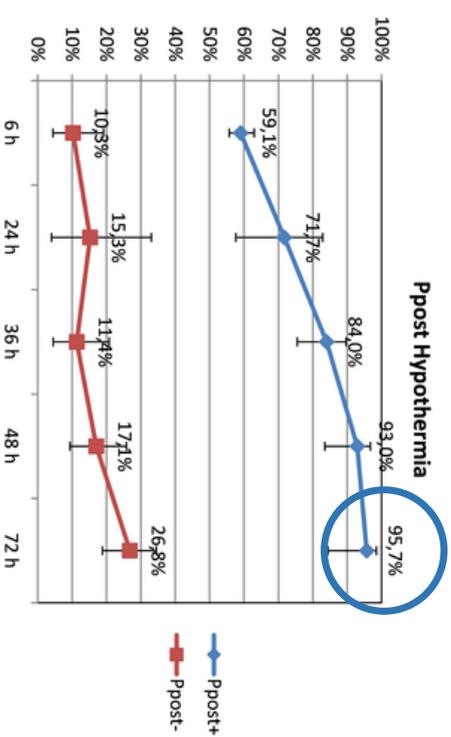
Effect of Hypothermia on Amplitude-Integrated Electroencephalogram in Infants With Asphyxia

Marianne Thoresen, Lena Hellström-Westas, Xun Liu and Linda S. de Vries
Pediatrics 2010;126:e131-e139; originally published online Jun 21, 2010;



Amplitude Integrated Electroencephalogram as a Prognostic Tool in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review

Ruth del Río^{1*}, Carlos Ochoa², Ana Alarcón^{1,3}, Juan Armáez⁴, Dorotea Blanco⁵, Alfredo García-Alix¹



Con el tratamiento con Hipotermia, la máxima capacidad predictiva del EEG de amplitud para predecir evolución neurológica adversa se retrasa de las 24-36 h a las 48-72 horas de vida.

Fig 6. Likelihood ratios and post-test probability of abnormal aEEG and adverse neurological outcome, patients treated with hypothermia according to hours of life.

EEGg: SIGNOS MAL PRNÓSTICO

TRAZADO DE BASE

- Plano (isoeléctrico)
- Continuo de bajo voltaje
- Brote supresión

CAMBIOS EN EL TIEMPO

- **Persistencia patrones gravemente alterados 48-72 horas**
- No aparición ciclos vigilia-sueño

ACTIVIDAD EPILÉPTICA

- Repetida o status epiléptico asociado a alteración importante del trazado de base



ULTRASONOGRAFÍA-DOPPLER

ULTRASONOGRAFÍA-DOPPLER

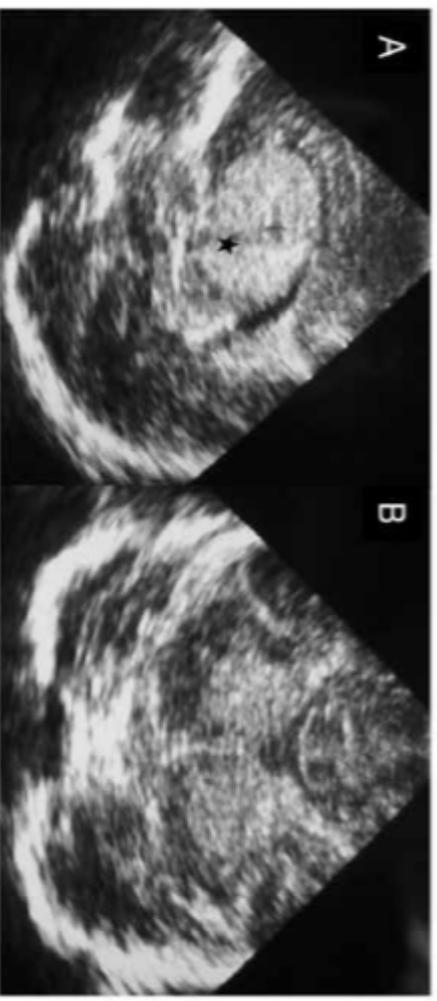
Se recomienda al ingreso:

- Excluir anomalías del desarrollo
- Detectar hallazgos que señalen otra causa de la encefalopatía
 - Hipoplasia cuerpo calloso: hiperglicinemia no cetósica
 - Quistes germinolíticos: trastorno peroxisomal, mitocondrial, infección congénita
- Datos compatibles con daño prenatal

ULTRASONOGRAFÍA-DOPPLER

Generalmente a partir de las 24 horas de vida:

- ❑ Signos edema cerebral
 - Aumento difuso y homogéneo de la ecogenidad del parénquima cerebral
 - Colapso ventrículos
 - “Borramiento” detalles anatómicos
- ❑ Lesiones gánglions de la base/tálamos

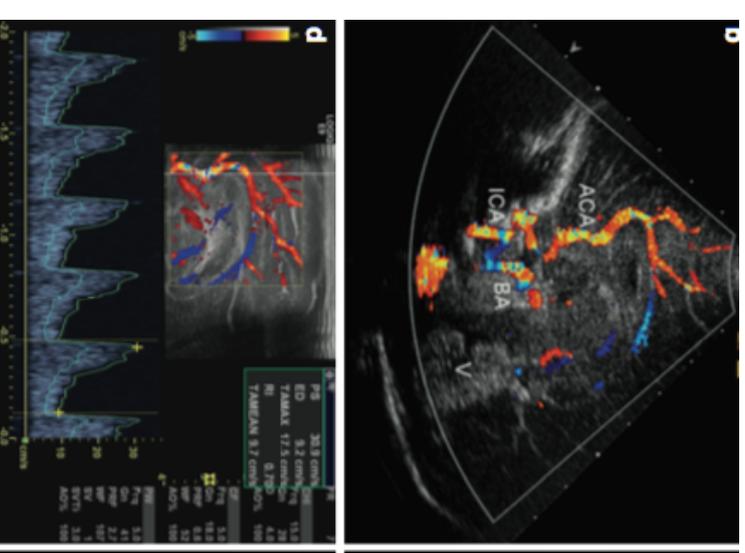


ULTRASONOGRAFÍA-DOPPLER

Podemos evaluar la velocidad de flujo sanguíneo cerebral e índice de resistencia

ÍNDICE DE RESISTENCIA

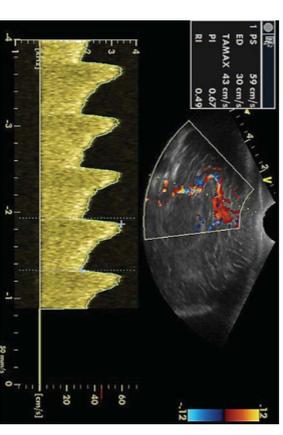
- IR = $Vs - Ved / Vs$ (Pourcelot, 1974)
- Arteria cerebral anterior
- Valores normales IR primeros días de vida: 0,65-0,85. Foster, 2018: 0,67+/- 0,06.



ECOGRAFÍA DOPPLER

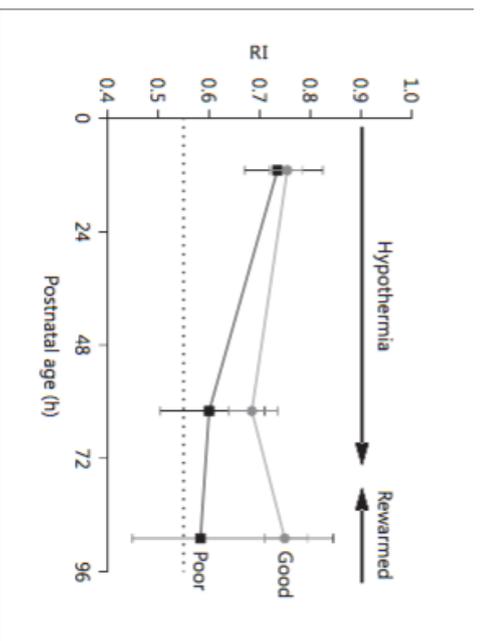
La velocidad de flujo sistólica y diastólica en las arterias cerebrales puede estar influida, en el contexto de EHI, por:

- Edema cerebral: aumento presión intracraneal (a partir 12-24 h tras evento).
 - Estadio I: Ved normal. IR normal
 - Estadio II: aumento Ved. IR disminuye
 - Estadio III: disminución Ved. IR aumenta
- Reperusión tras evento: vasodilatación/vasoparálisis: aumento Ved. Disminución IR.
- Tratamiento con hipotermia: vasoconstricción (estudios experimentales).
- Otros: gasto cardiaco, ductus arterioso persistente, pCO2...



ÍNDICE DE RESISTENCIA

- PreHipotermia: IR < 0,55 predice mala evolución en el 84% de los pacientes (Archer, 1986)
- Si Hipotermia: IR \leq 0,55 (2º día de vida): predice mala evolución en el 60-40% (Elstad, 2011)



Hypothermia Makes Cerebral Resistance Index a Poor Prognostic Tool in Encephalopathic Newborns

J.H. Skranes^{a, c} M. Elstad^b M. Thoresen^{b, d} F.M. Cowan^d T. Stiris^{a, c}
D. Fugelseth^a

^aInstitute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, and ^bDepartment of Physiology, Institute of Basic Medical Sciences, University of Oslo, and ^cDepartment of Neonatal Intensive Care, Oslo University Hospital, Oslo, Norway;

^dNeonatal Neuroscience, School of Medical Sciences, University of Bristol, Bristol, UK
Neonatology, 2014

IR tras recalentamiento:

- Todos los pacientes con IR \leq 0,55: mala la evolución
- La mitad de los pacientes con IR > 0,55: evolución desfavorable

ÍNDICE DE RESISTENCIA

J Perinatol. 2016 March ; 36(3): 202–206. doi:10.1038/jp.2015.169.

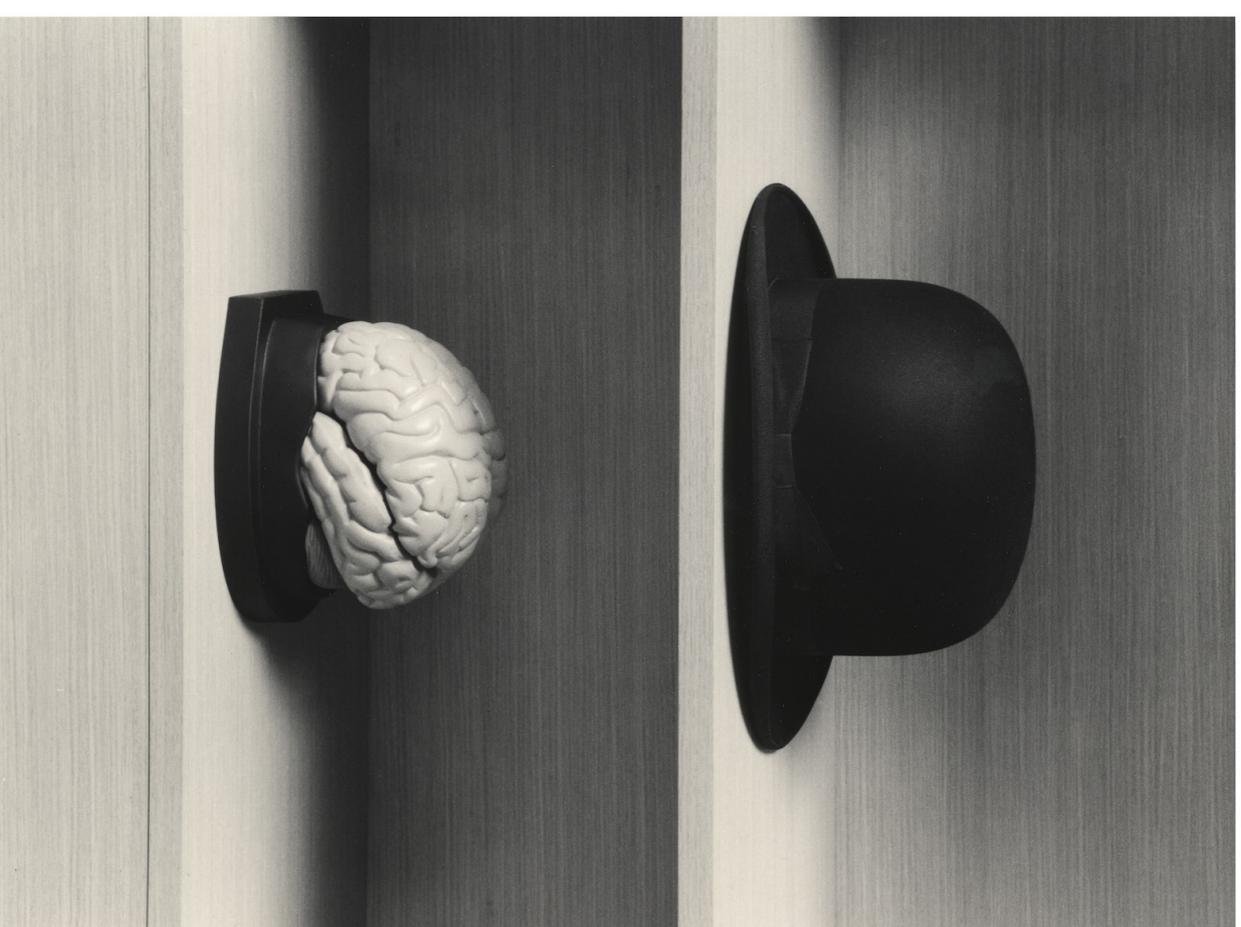
Transfontanellar Duplex Brain Ultrasonography Resistive Indices as a Prognostic Tool in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Before and After Treatment with Therapeutic Hypothermia

Gwendolyn J Gerner^{1,4}, V Joanna Burton^{2,4}, Andrea Poretti^{4,7}, Thangamadhan

- IR < 0,6 preHT y postHT se relacionan con aumento de mortalidad y alteraciones en el neurodesarrollo (sobre todo motor).
- No diferencias en valores IR durante hipotermia en pacientes con buena y mala evolución.

ULTRASONOGRAFÍA-DOPPLER: SIGNOS MAL PRONÓSTICO

- Ausencia de flujo diastólico
- Flujo diastólico invertido
- IR < 0,6-0,55 (tras recalentamiento)



RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL

RESONANCIA MAGNÉTICA

- ❑ La hipotermia terapéutica se relaciona con menor daño en las imágenes de Resonancia Magnética.
- ❑ La hipotermia terapéutica no cambia el valor pronóstico de la RM cerebral en EHI, aunque algún estudio muestra que los cambios pueden aparecer más tarde.

RESONANCIA MAGNÉTICA

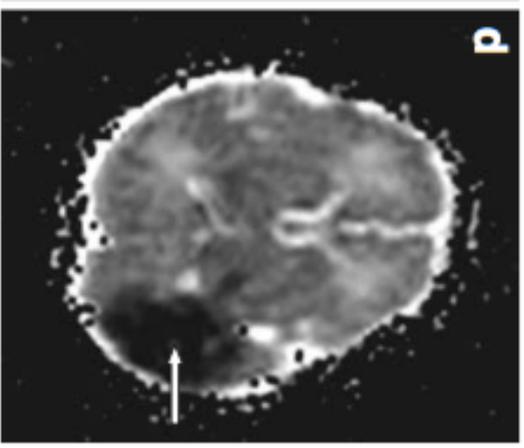
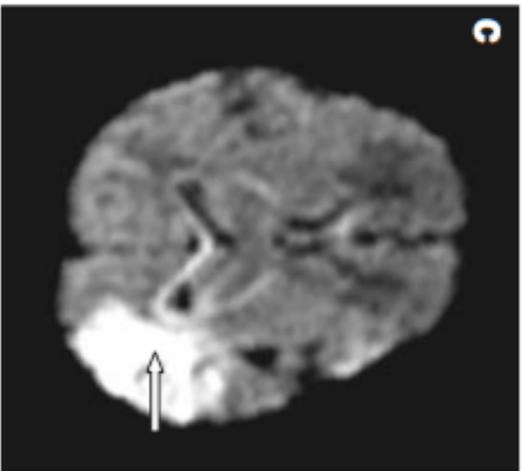
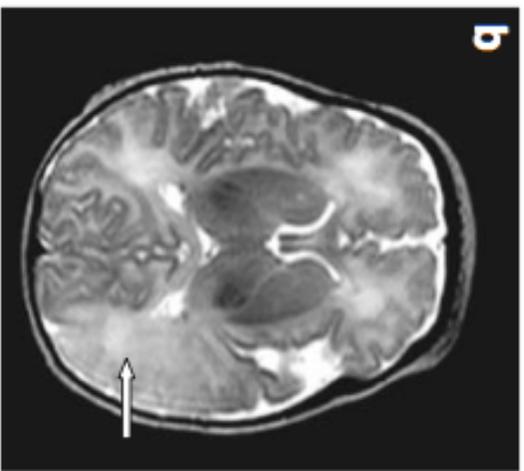
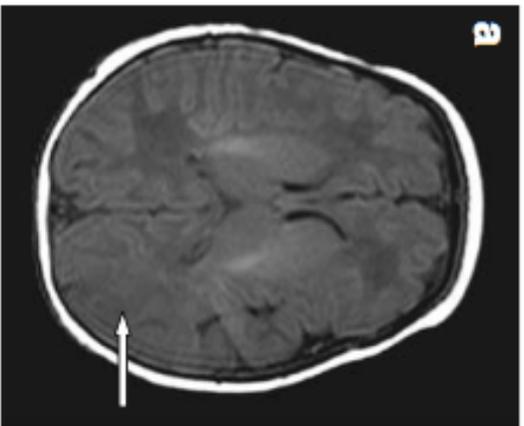
- Obtener imágenes de buena calidad.
- Protocolo RM sin sedación.
- Utilizar secuencias optimizadas para el recién nacido.
- Utilizar secuencias “correctoras” del movimiento (PROPELLER, BLADE).

RESONANCIA MAGNÉTICA

- **Secuencias convencionales T1 y T2**
 - Primeros días: pueden mostrar cambios sutiles en presencia de daño significativo.
 - Hasta 4 semanas.
 - Momento óptimo: segunda semana.
- **Imagen precoz (primera semana)**
 - **Secuencias potenciadas en difusión (DWI)**
 - Buena estimación daño isquémico de sustancia blanca.
 - Pueden, en los primeros días, infraestimar la extensión del daño en los GGBB.
 - Detectan daño hasta 7-14 días después.
 - **Mapa de coeficiente aparente de difusión (ADC)**
 - Puede detectar lesiones no objetivadas mediante DWI
 - Niveles $< 0,7 \times 10^{-3}/\text{mm}^2/\text{s}$ en GGBB se relacionan con lesiones significativas.
- **Anisotropía Fraccionada**
 - Mantiene alteración más tiempo que DWI y ADC.

MA Rutherford. MRI of the Neonatal Brain. 2010.

Imai K, de Vries L. MRI changes in the thalamus and basal ganglia of full-term neoantes with perinatal asphyxia. Neonatology 2018.



MRI of perinatal brain injury. Rutherford M. *Pediatr Radiol* 2010.

RESONANCIA MAGNÉTICA: patrones daño

- ❑ Daño en SNC depende del tipo de agresión, su intensidad y duración.
- ❑ La susceptibilidad las diferentes regiones depende de:
 - Gasto metabólico (necesidad energía).
 - Mielinización activa.
 - Concentración de receptores de glutamato.
 - Regiones limítrofes.

RESONANCIA MAGNÉTICA: patrones daño

- ❑ **PATRÓN CENTRAL.** Ganglios de la base / Tálamos (PLIC) (Daño sustancia gris profunda).
 - Región cerebral en el RN con mayor tasa metabólica y consumo energético.
 - Puede asociarse a daño cortex profundo e hipocampo (40-80%) / tronco cerebral (10-20%).
 - Relacionado sobre todo con agresión aguda grave.
- ❑ **PATRÓN PERIFÉRICO.** “Watershed injury”. Zonas limítrofes.
 - Volpe, 2018: “parasagital cerebral injury” (40-60%).
 - Lesión cortical y de la sustancia blanca adyacente.
 - Relacionadas con agresión moderada prolongada.
- ❑ **Sustancia blanca (15%).** Más frecuente daño sustancia blanca posterior (factores que contribuyen: pretérmino tardío, hipoglucemia, inestabilidad hemodinámica crónica).



Brain magnetic resonance imaging and outcome after hypoxic ischaemic encephalopathy

Breda C. Hayes¹, Stephanie Ryan², Cliona McGarvey², Siobhan Mulvaney¹, Elaine Doherty², Andrea Grehan¹, Cathy Madigan², Tom Matthews¹, and Mary D. King^{2,3}

¹Rotunda Maternity Hospital, Dublin, Ireland, ²The Children's University Hospital, Dublin, Ireland, and ³School of Medicine and Medical Science, University College, Dublin, Ireland

J Matern Fetal Neonatal Med, Early Online: 1-6

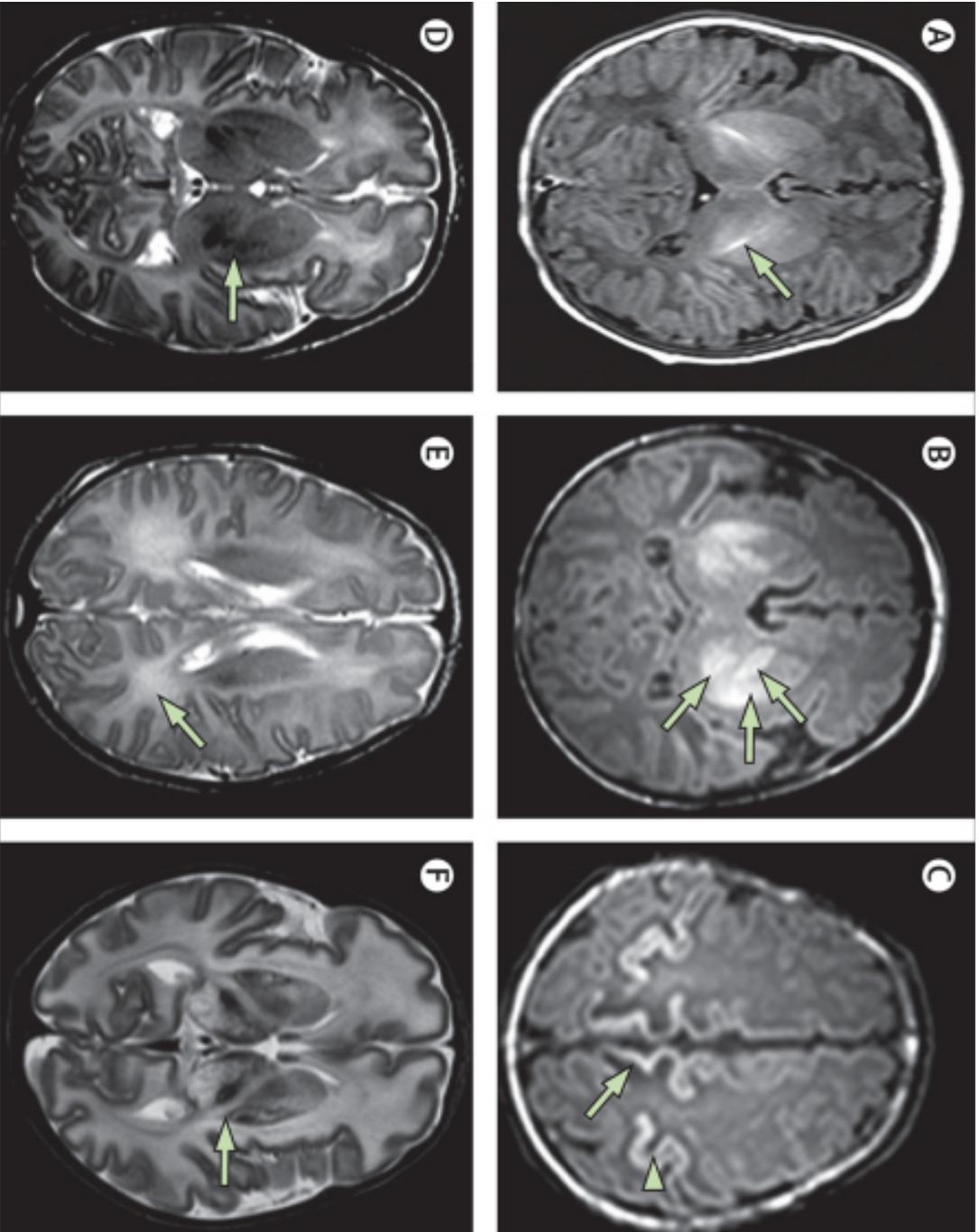
© 2015 Informa UK Ltd. DOI: 10.3109/14767058.2015.1018167

Table 2. Pattern of injury on neonatal brain MRI.

	BGT		WS		Mixed		"Other"		Normal		Total
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	
Total infants	13	15	9	10.2	14	16	14	16	38	43	88
Grade NE	0	0	0	0	1	6	4	22	13	72	18
1	8	14	9	16	6	10	10	17	25	43	58
2	5	42	0	0	7	58	0	0	0	0	12
3	9	39	1	44	9	39	4	17	0	0	23
PLIC injury	9	39	1	44	9	39	4	17	0	0	23
Sentinel event*	4	21	0	0	6	32	2	11	7	37	19
Yes	4	21	0	0	6	32	2	11	7	37	19

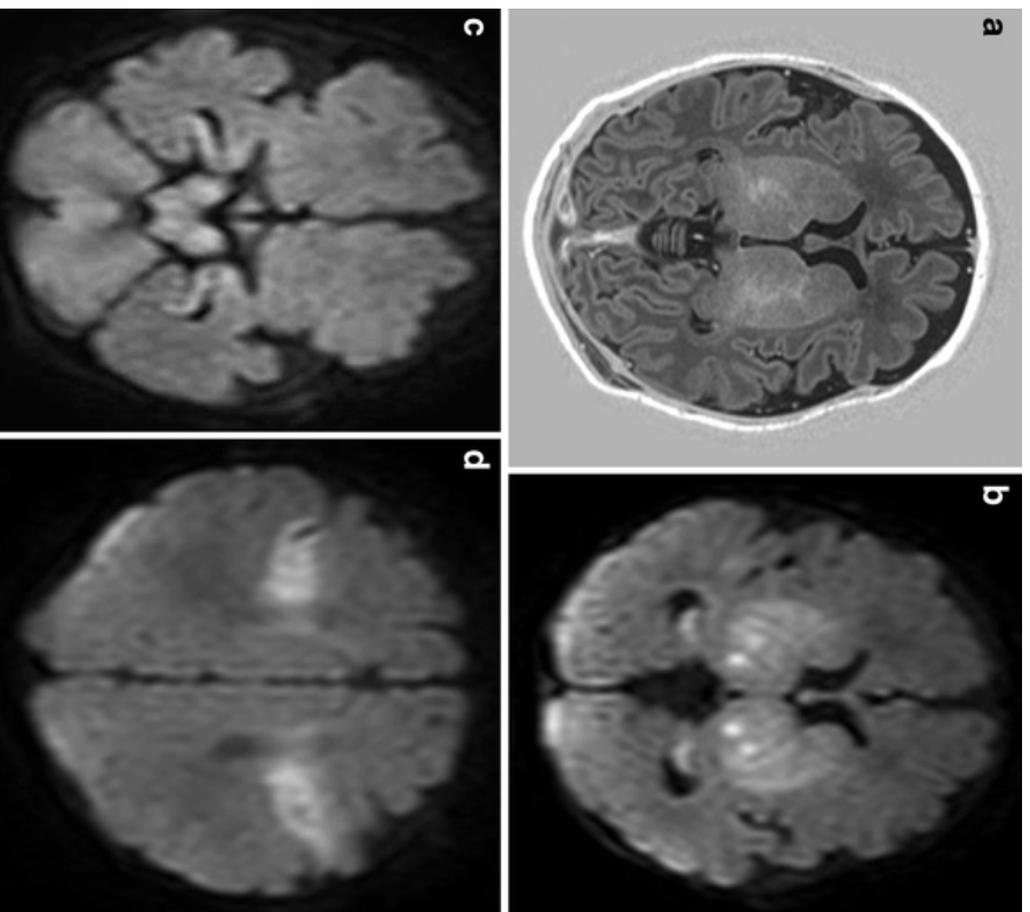
BGT, basal ganglia/thalamic pattern of injury; WS, watershed.

*Defined as cases with clearly documented evidence of cord prolapse, significant abruption, uterine rupture, substantial antepartum haemorrhage or shoulder dystocia.

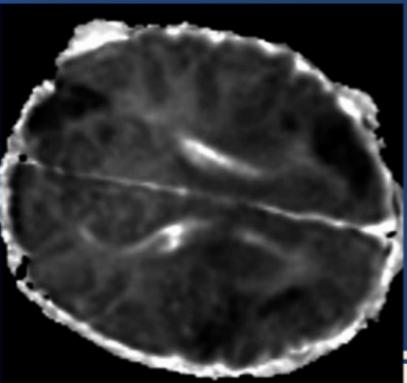
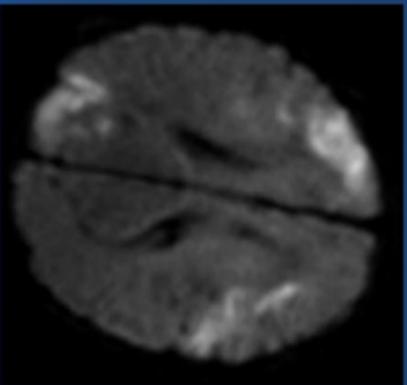


A. Normal. Señal PLIC en T1.
 B: Ausencia señal PLIC en T1.
 Aumento señal ganglios base.
 C. T1: lesiones en corteza.
 Aumento señal en región
 paracentral e interhemisférica.

D. T2. Lesión leve ganglios base.
 Anómala disminución señal
 núcleo lentiforme.
 E. T2. Lesión sustancia blanca.
 F. T2. Lesión grave GGGB. Señal
 alta intensidad en PLIC.



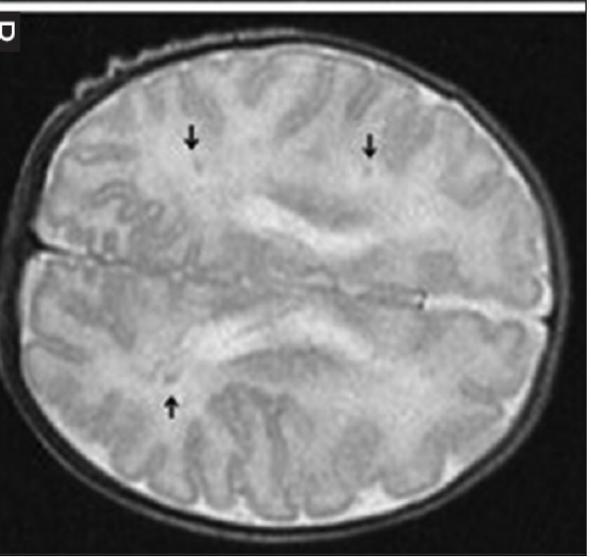
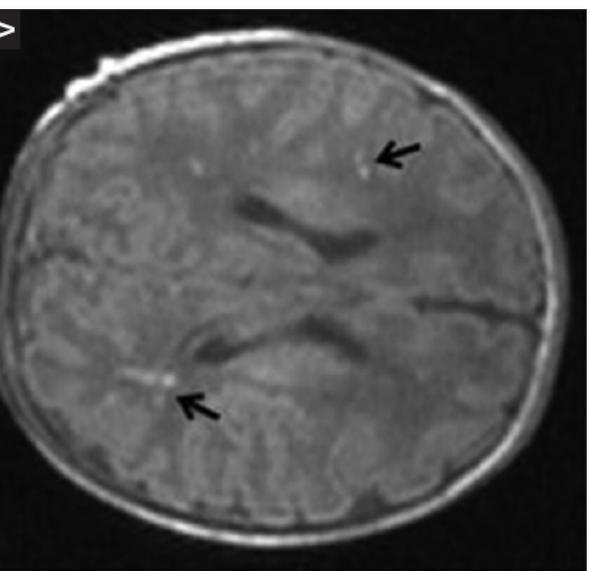
- a: IR: no señal normal PLIC. Áreas de aumento de la intensidad de la señal en tálamo y ganglios de la base.
- b,c y d: Difusión: restricción difusión en tálamo, ganglios de la base, pedúnculos, hipocampo y cortex perirrolándico.



DWI and corresponding ADC map show restricted diffusion in the cortex and subcortical white matter in a parasagittal watershed distribution.

LESIÓN PUNCTATA SUSTANCIA BLANCA

PATRÓN WATERSHED (ZONAS LIMIÍTROFES)



Prediction of Neuromotor Outcome in Perinatal Asphyxia: Evaluation of MR Scoring Systems

A. James Barkovich, Beatrice Latal Hajnal, Daniel Vigneron, Augusto Sola, J. Colin Partridge, Faith Allen, and Donna M. Ferrero

Score	Finding
Basal ganglia (BG)	
0 =	Normal or isolated focal cortical infarct
1 =	Abnormal signal in thalamus
2 =	Abnormal signal in thalamus and lentiform nucleus
3 =	Abnormal signal in thalamus, lentiform nucleus, and periorlandic cortex
4 =	More extensive involvement
Watershed (W)	
0 =	Normal
1 =	Single focal infarction
2 =	Abnormal signal in anterior or posterior watershed white matter
3 =	Abnormal signal in anterior or posterior watershed cortex and white matter
4 =	Abnormal signal in both anterior and posterior watershed zones
5 =	More extensive cortical involvement
Basal ganglia/watershed (BG/W)	
0 =	Normal
1 =	Abnormal signal in basal ganglia or thalamus
2 =	Abnormal signal in cortex
3 =	Abnormal signal in cortex and basal nuclei (basal ganglia or thalami)
4 =	Abnormal signal in entire cortex and basal nuclei
Summation (S)	
Arithmetic sum of BG and W	

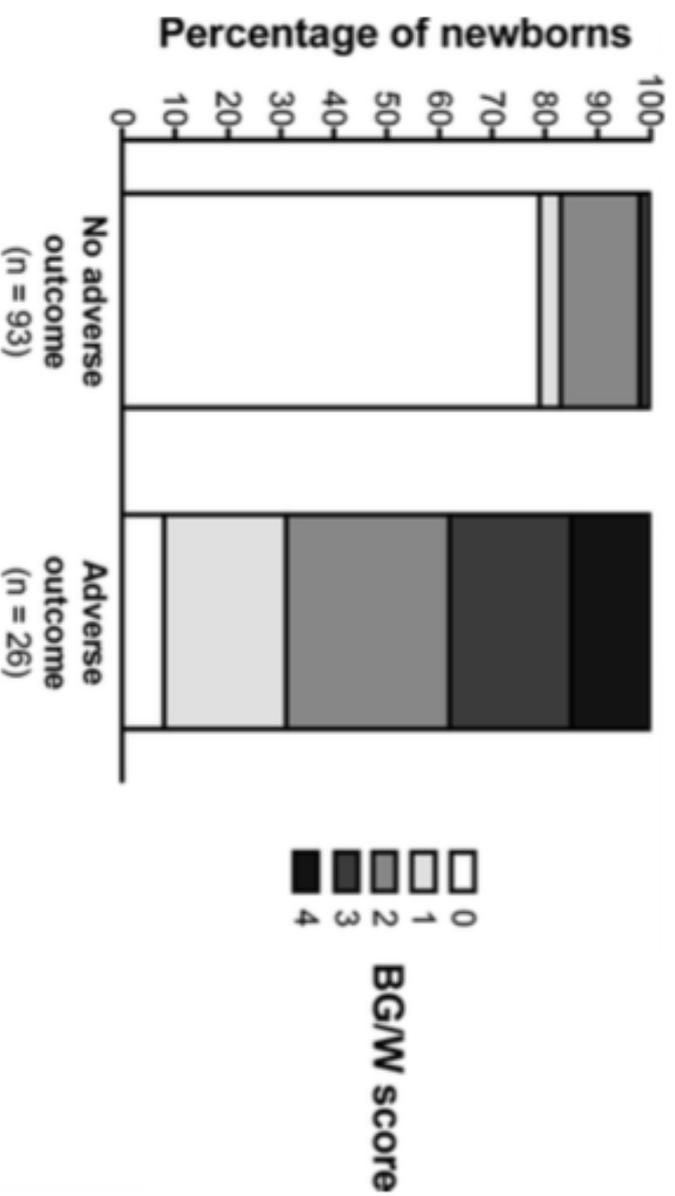


Fig. 7 – Association between the severity of brain injury observed on the MRI performed during the neonatal period and the later outcome of asphyxiated newborns treated with hypothermia. The extent of brain injury was described as per a previously described magnetic resonance imaging scoring system, the so-called basal ganglia/watershed (BG/W) score⁵: i.e., 0, normal; 1, abnormal signal in basal ganglia or thalamus; 2, abnormal signal in cortex; 3, abnormal signal in cortex and basal nuclei; 4, abnormal signal in the entire cortex and basal nuclei. The y-axis represents the percentage of newborns.

**A Novel Magnetic Resonance Imaging Score Predicts
Neurodevelopmental Outcome After Perinatal Asphyxia and
Therapeutic Hypothermia**

Lauren C. Weeke, MD, PhD¹, Floris Goenendaal, MD, PhD¹, Kalyani Mudigonda, MD², Mats Blennow, MD, PhD²,
Maarten H. Lequin, MD, PhD², Linda C. Meiners, MD, PhD², Ingrid C. van Haastert, MA, PhD¹, Marion J. Benders, MD, PhD¹,
Boubou Hallberg, MD, PhD^{2*}, and Linda S. de Vries, MD, PhD^{1*}
(J Pediatr 2018;192:33-40).

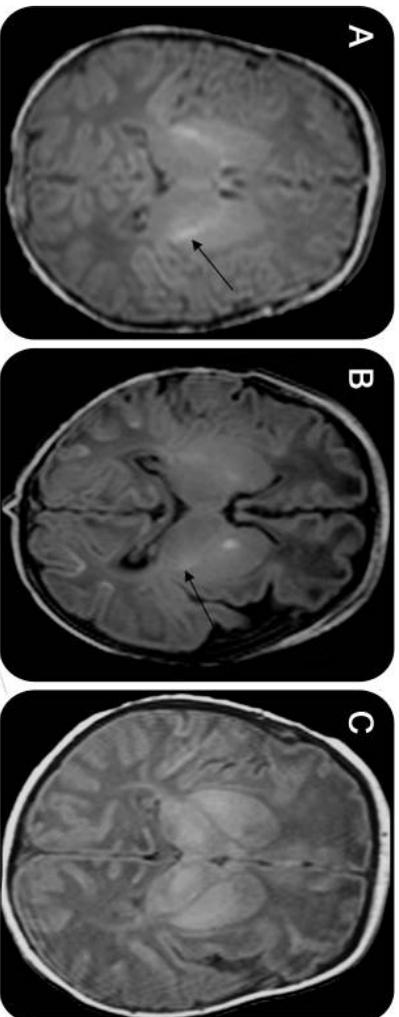
Table III. Cross-tabulation of the MRI score results*

Score	Cutoff	Normal		Abnormal		AUC (95% CI)	Diagnostic accuracy			PPV	NPV	Accuracy
		Normal	Abnormal	Sensitivity	Specificity		PPV	NPV	Accuracy			
Cohort 1												
Outcome at 2 y												
Grey matter without 'H-MRS	<9.50	68	2	0.988 (0.973-1.000)	0.923	0.958	0.889	0.971	0.948			
Grey matter without 'H-MRS	≥9.50	3	24	0.989 (0.973-1.000)	0.923	0.953	0.889	0.968	0.944			
Grey matter including 'H-MRS	<11.50	61	2									
Grey matter including 'H-MRS	≥11.50	3	24									
Outcome at school age												
Grey matter without 'H-MRS	<11.50	25	4	0.945 (0.878-1.000)	0.846	0.926	0.917	0.862	0.887			
Grey matter without 'H-MRS	≥11.50	2	22									
Grey matter including 'H-MRS	<12.50	20	3	0.935 (0.855-1.000)	0.885	0.909	0.920	0.870	0.896			
Grey matter including 'H-MRS	≥12.50	2	23									
Cohort 2												
Outcome at 2 y												
Grey matter without 'H-MRS	<9.50	56	11	0.832 (0.708-0.955)	0.421	0.982	0.889	0.836	0.842			
Grey matter without 'H-MRS	≥9.50	1	8									
Outcome at school age												
Grey matter without 'H-MRS	<11.50	36	5	0.861 (0.726-0.997)	0.500	1.000	1.000	0.878	0.891			
Grey matter without 'H-MRS	≥11.50	0	5									

AUC, Area under the curve; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

*Based on the optimal cutoff values for the grey matter subscore.

RESONANCIA MAGNÉTICA: PLIC



Todos los niños con señal normal en el brazo posterior de la cápsula interna (PLIC) habían adquirido marcha liberada a los 2 años.

Axial T1-weighted images showing (A) normal SI from myelin in the PLIC (arrow); (B) equivocal (reduced) SI in the PLIC (arrow); and (C) abnormal (absent) SI from myelin in the PLIC.

PLIC	Not walking	Walking
Abnormal	73	10
Normal	0	23

Sensitivity = 1.0 Specificity = 0.70
 (S 0,9 E 1,0. Rutherford, 2002)

PPV = 0.88
 NPV = 1.0

RESONANCIA MAGNÉTICA

- Los niños con RM normal generalmente no presentan déficits motores ni cognitivos mayores.
- Los niños con lesiones prominentes en los ganglios basales/tálamo (BG/T) tienen el peor pronóstico motor y cognitivo.
- Las lesiones graves en BG/T con pérdida de la señal normal del brazo posterior de la cápsula interna son predictoras de déficits motores (ej, parálisis cerebral).
- Los niños con un patrón de daño de BG/T y tronco del encéfalo tienen el mayor riesgo de muerte.
- Los niños con lesiones sobre todo en zonas limítrofes (Watershed) presentan de manera más importante déficits cognitivos que motores.
- Los niños con lesiones predominantes en sustancia blanca presentan más déficits cognitivos que motores.

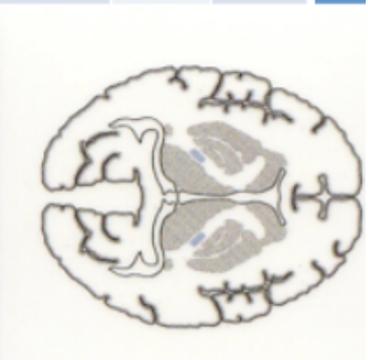
Ganglios basales y tálamo

Gravedad lesión	Riesgo PC
Lesiones moderadas	50-75%
Lesiones graves	98%



Brazo posterior Cápsula Int.

Gravedad lesión	Riesgo PC
Señal equívoca	30-60% PC leve
Señal anómala	70-80% PC grave



Sustancia Blanca

Lesión	Riesgo
Grave	30-40% Retraso cognitivo 5-10% PC leve
	Otros: Trastornos de conducta y comunicación Alteraciones visuales Epilepsia Microcefalia



Cortex

Epilepsia



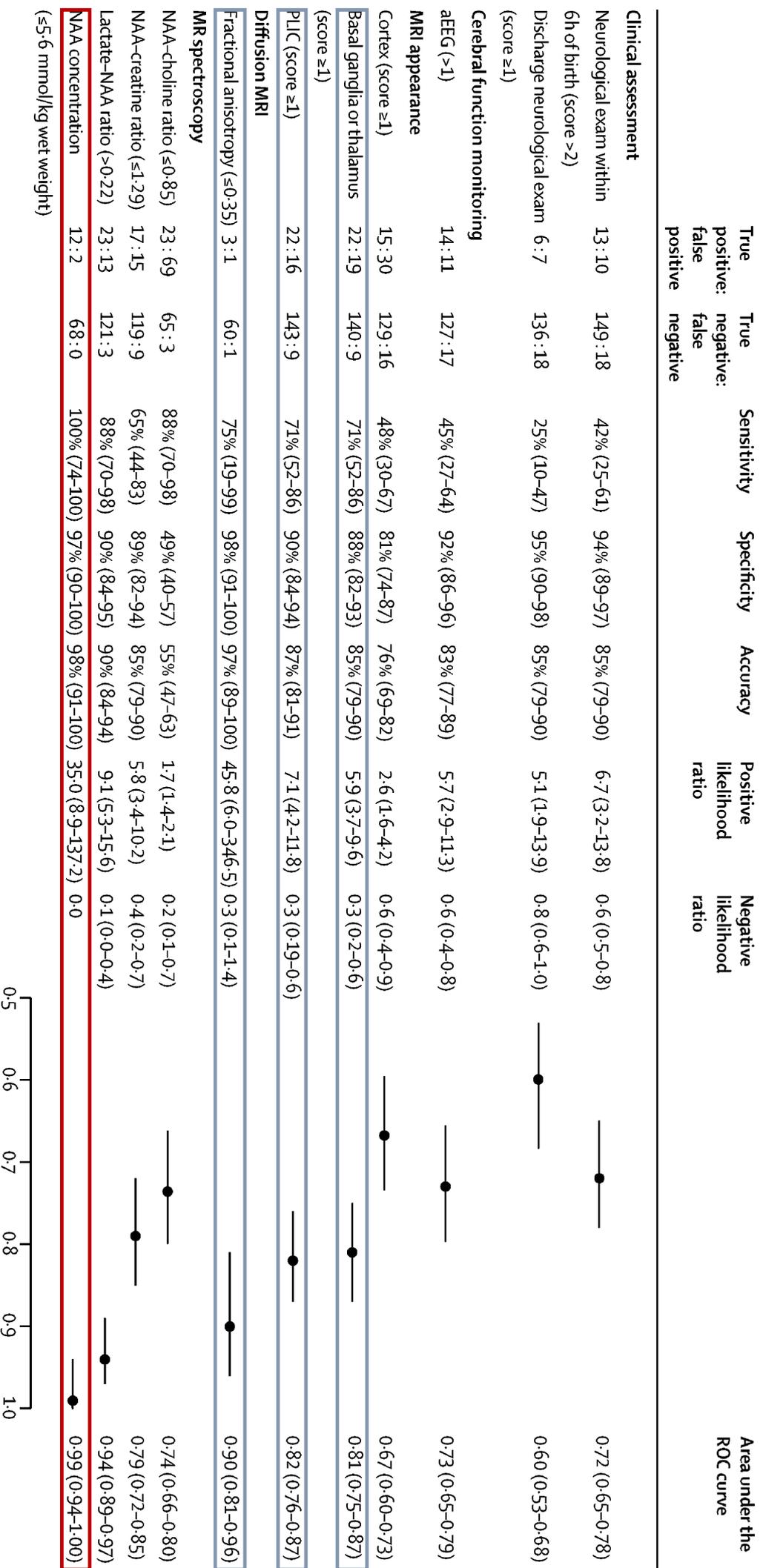
MRI has a vital role in the prediction of outcome
but correct interpretation of imaging findings is not easy

MA Rutherford

Magnetic resonance spectroscopy assessment of brain injury after moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: a prospective multicentre cohort study

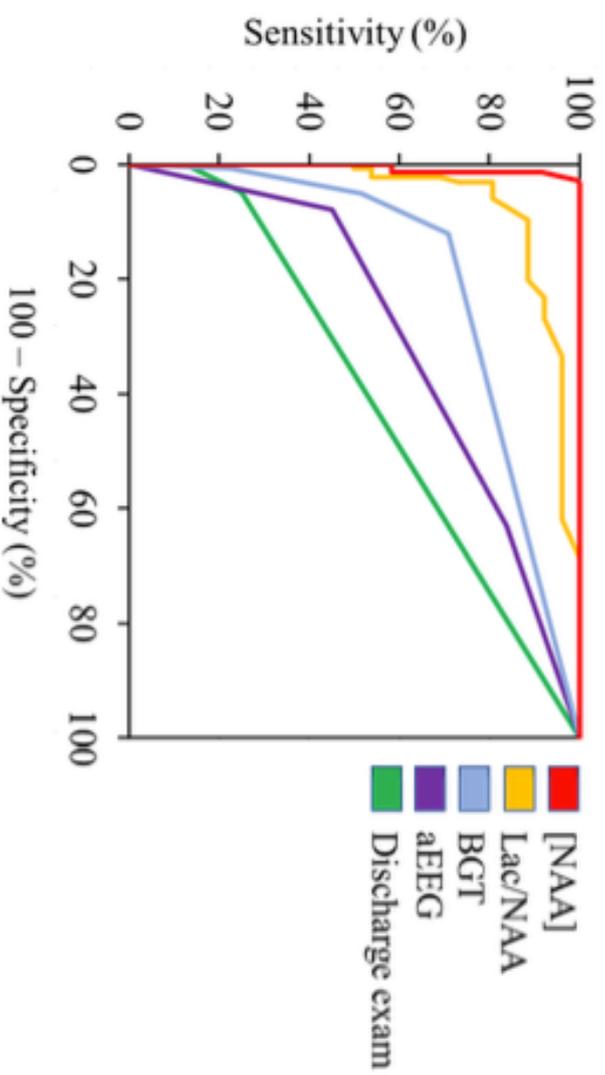
Peter J Lally, Paolo Montaldo*, Vânia Oliveira, Aung Soe, Ravi Swamy, Paul Basset, Josephine Mendoza, Gaurav Atreja, Ujwal Kartholu, Santosh Pattnayak, Palaniappan Sashikumar, Helen Harizaj, Martin Mitchell, Vijayakumar Ganesh, Sundeeep Harigopal, Jennifer Dixon, Philip English, Paul Clarke, Priya Muthukumar, Prakash Satodia, Sarah Wayte, Laurence J Abernethy, Kiran Yajamanarayn, Alan Bainbridge, David Price, Angela Huertas, David J Sharp, Vaneet Kalra, Sanjay Chawla, Seetha Shankaran, and Sudhin Thayyil, for the MARBLE consortium†*
Lancet Neurol 2019; 18: 35–45

- Estudio multicéntrico UK y USA. N=223 RN en tratamiento por hipotermia por EHI.
- RM 4-14 días de vida. Evaluación neurológica a los 2 años.
- Relación entre biomarcadores en RM y neurodesarrollo adverso (muerte o alteración neurológica moderada/grave).
- Biomarcadores RM:
 - Concentración talámica NAA
 - Ratios área-pico de lactato/NAA, NAA/creatina y NAA/colina
 - Daño ganglios basales/tálamo/cortex en T1 y T2
 - Pérdida de señal de brazo posterior de la cápsula interna (PLIC) en T1
 - Anisotropía fraccionada en PLIC
- Otros marcadores: exploración neurológica en 6 primeras horas y al alta, EEGa a las 6 horas.



PJ Lally et al. Magnetic resonance spectroscopy assessment of brain injury after moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: a prospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol* 2019.

Supplementary Figure 1: Receiver operating characteristic (ROC) curves for selected* prognostic markers.



ESPECTROSCOPIA POR RM: SIGNO DE MAL PRONÓSTICO

NAA talámo \leq 5,6 mmol/kg wet weigh

BIOMARCADORES



BIOMARCADORES EHI

- ❑ Productos específicos liberados tras daño tisular cerebral y/o relacionados con dicho daño.
- ❑ Utilidad:
 - Pueden indicar daño cerebral: diagnóstico.
 - Evaluación de la eficacia de tratamientos.
 - Valoración de la gravedad del daño: pronóstico.

BIOMARCADORES EHI

- ❑ **Marcadores relacionados con daño del sistema nervioso**
 - Enolasa neuronal específica (NSE)
 - Proteína básica de la mielina (MBP)
 - Proteína S-100 beta
 - Proteínica ácida fibrilar glial (GFAP)
 - Ubiquitina carboxi-terminal hidrolasa LI (UCH-L1)
 - Factor neurotrófico derivado del cerebro
 - Proteína Tau
 - MicroRNA
 - Activina A

- ❑ **Marcadores vasculares y de la barrera H-E**
 - Metaloproteínasa-9 de matriz
 - Factor de crecimiento vascular endotelial
- ❑ **Marcadores relacionados con estrés oxidativo**
 - Superóxido dismutasa y malondialdehído
- ❑ **Marcadores relacionados con la inflamación**
 - IL-6, IL-8, IL-10, IL18, IL-1 b, TNF-a
 - Molécula de adhesión intercelular-1
 - Selectinas
- ❑ **Marcadores relacionados con el metabolismo**
 - LDH
 - CK-MB
 - Glutamato

Calidad moderada	En RN con EHI no tratados con hipotermia, la concentración de la ENE en LCR entre las 12 y las 72 horas de vida muestra un aceptable valor predictivo de muerte o discapacidad grave al año de vida: siendo su OR diagnóstica de 49,378 (IC 95% 14,89 a 163,68) y la probabilidad postprueba positiva de 90,0% (84,4% a 93,7) y la probabilidad postprueba negativa de 17,5% (7,8% a 35,0%) (MA propio).
Calidad baja	En RN con EHI no tratados con hipotermia, tanto la concentración de ENE como la de S100 b en suero tiene un limitado valor predictivo de muerte, o del combinado muerte o discapacidad grave. ^{210, 216, 220-224} En RN con EHI tratados con hipotermia, la concentración sérica de ENE o S100 b en suero en las primeras 6 horas parece tener un valor predictivo moderado respecto a la posibilidad de morir o de presentar discapacidad grave o daño grave en RM. ^{210, 216, 220-224}
Calidad muy baja	La concentración de S100 b en LCR entre las 6 y las 89 horas puede predecir muerte durante la primera semana de vida. ^{206, 209} La concentración de PFAG en LCR entre las 6 y las 89 horas en RN no tratados con hipotermia parece tener un escaso valor predictivo de discapacidad al año de vida, pero pudiera predecir muerte durante el periodo neonatal. ²¹⁹
Calidad moderada	El cociente lactato-creatinina en orina entre las 6 y las 24 horas de vida tiene un valor muy limitado para predecir muerte o discapacidad grave al año de vida. ^{221, 222}

Fuerte

En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, estables y sin coagulopatía refractaria, se debe considerar la determinación de ENE en LCR en las primeras 72 horas de vida, particularmente si se precisa información adicional para establecer el pronóstico o tomar decisiones de limitación del esfuerzo terapéutico.

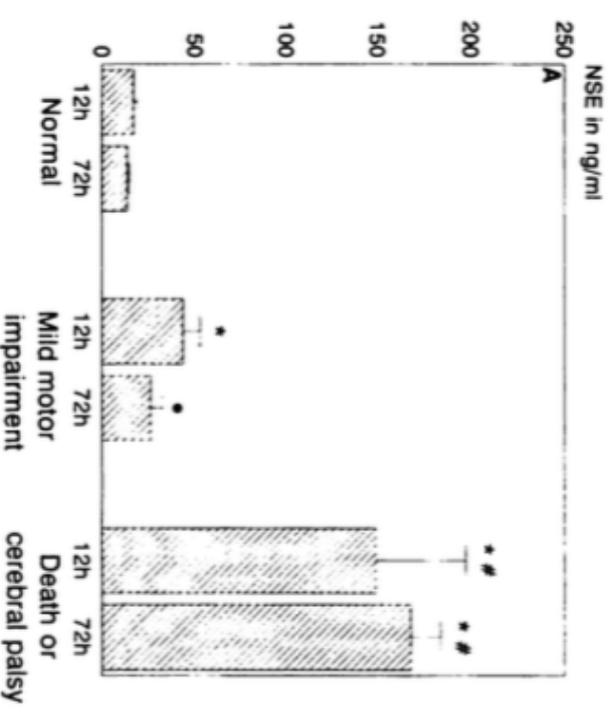
Dos estudios encontraron que concentraciones superiores a 25 ng/ml se asociaron con evolución adversa, mientras que en otro, el punto de corte fue 60 ng/ml. Al realizar el MA con los datos referidos se obtuvo que la ENE en LCR presentaba un CPP de 5,242 (IC 95% 3,159 a 8,697), un CPN de 0,124 (IC 95% 0,049 a 0,314). La OR diagnóstica fue de 49,378 (IC 95% 14,89 a 163,68). Mientras que en normotermia la probabilidad preprueba según la gravedad de la EHI o riesgo basal es de 63,1% (Tagin 2012), la probabilidad postprueba positiva en caso de valores elevados de ENE en LCR es de 90,0% (84,4% a 93,7%) y la probabilidad postprueba negativa de 17,5% (7,8% a 35,0%).

ENOLASA ESPECÍFICA NEURONAL

Pediatrics, 1994

Neuron-Specific Enolase and Myelin Basic Protein: Relationship of Cerebrospinal Fluid Concentrations to the Neurologic Condition of Asphyxiated Full-Term Infants

Alfredo Garcia-Alix, Fernando Cabañas, Adelina Pellicer, Tom A. Stinis, Jose Quero, Angel Hernanz



ENOLASA ESPECÍFICA NEURONAL

Pediatrics, 1994

Neuron-Specific Enolase and Myelin Basic Protein: Relationship of Cerebrospinal Fluid Concentrations to the Neurologic Condition of Asphyxiated Full-Term Infants

Alfredo Garcia-Alix, Fernando Cabañas, Adelina Pellicer, Tom A. Stinis, Jose Quero, Angel Hernanz

TABLE 3. Sensitivity, Specificity, and Predictive Values for the Cut-off Values of NSE and MBP Levels in Cerebrospinal Fluid at 12 and 72 Hours From Birth Related to the Presence of Motor Impairment at Age 1 Year

	NSE		MBP	
	12 h	72 h	12 h	72 h
Cutoff values, ng/mL*	25	35	2	2.5
Sensitivity, %	86†	57	50	69
Specificity, %	90	97†	83	70
Positive predictive value, %	71	89†	50	50
Negative predictive value, %	95	86	83	84

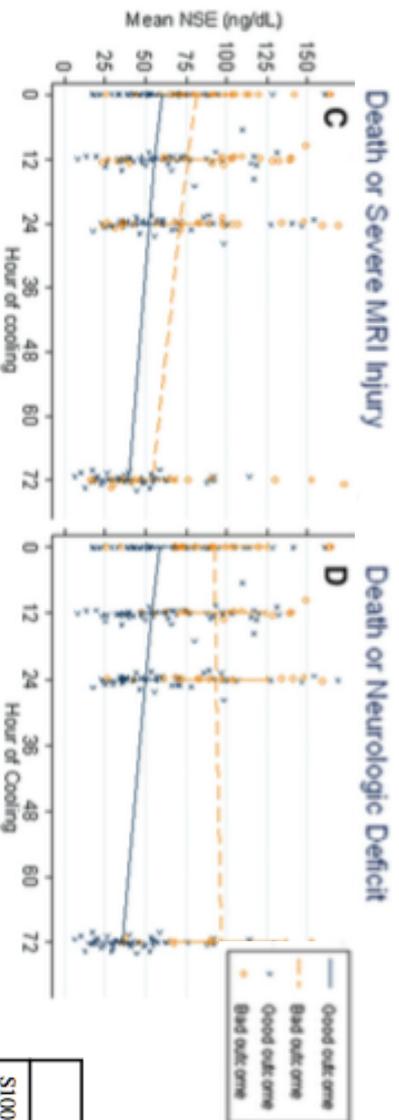
* Cutoff values are those that maximized the sum of sensitivity plus specificity.

† P < .05 vs MRP at 12 h.

‡ P < .05 vs MBP at 72 h.

Biomarkers of Brain Injury in Neonatal Encephalopathy Treated with Hypothermia

An N. Massaro, MD¹, Taeun Chang, MD², Nadia Kadam, MD³, Tammy Tsuchida, MD, PhD², Joseph Scafidi, DO², Penny Glass, PhD⁴, Robert McCarter, ScD⁵, Stephen Baumgart, MD¹, Gilbert Vezina, MD³, and Karin B. Nelson, MD^{2,6}



	Hour of cooling [†]	Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Likelihood ratio	AUC
SI00B, ng/mL	0	0.7	64	84	3.93	0.786
	0*	1.6	40	91	4.3	
	72	0.2	71	82	4.05	0.814
NSE, ng/mL	0	81	71	83	4.08	0.793
	0*	110	33	93	4.44	
	72	67	70	88	5.83	0.816

ENE en LCR (realizada en RN estable y sin coagulopatía a las

48-72h de vida): signo de mal pronóstico:

> 55-60 ng/ml

OXIMETRÍA CEREBRAL



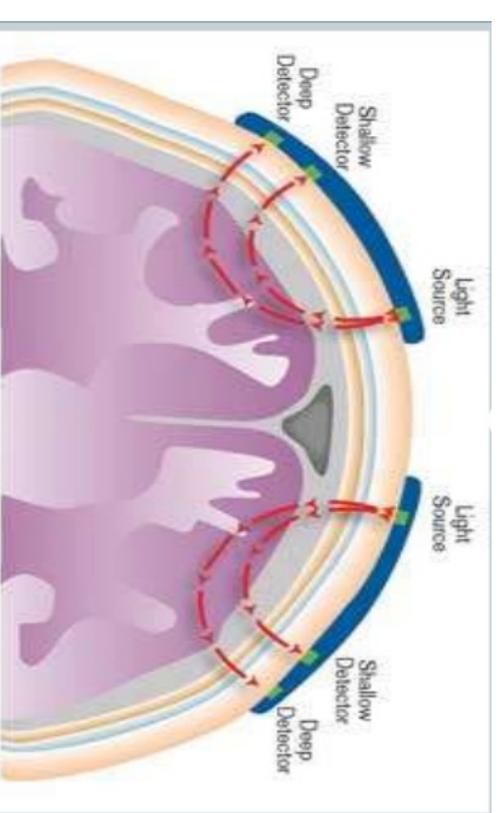
OXIMETRIA CEREBRAL

- La oximetría cerebral mediante espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS) permite medir la saturación de oxígeno de la hemoglobina en una determinada área cerebral.
- Monitorización no invasiva.
- No dependiente de pulso.
- Monitorización continua: permite valorar cambios.

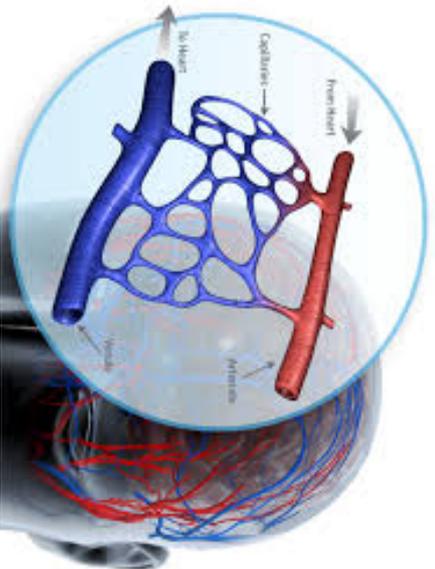
OXIMETRIA CEREBRAL

NIRS

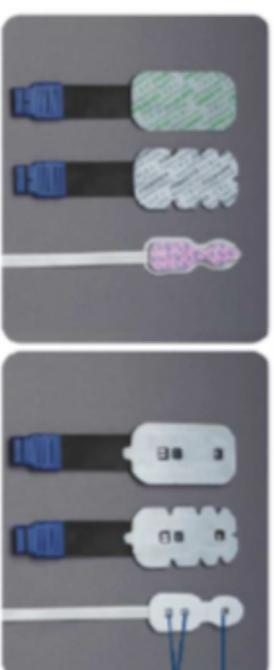
- Emisor de fotones. Los de longitud de onda cercana al infrarrojo son captados por los cromóforos del tejido cerebral subyacente (Hb oxigenada, deoxigenada y citocromo aa3).
- El grado de absorción es directamente proporcional al estado de oxigenación tisular.
- La luz no absorbida es captada por dos fotodetectores (3-4 cm del foco emisor).



OXIMETRIA CEREBRAL



- ❑ Saturación regional de oxígeno cerebral ($rScO_2$) representa la saturación de oxígeno en la sangre circulando a través de los vasos sanguíneos de esa región (venas: 70-80%, capilares: 5%, arterias en un 20-25%).
- ❑ Extracción tisular cerebral fraccional de oxígeno $cFTOE = Sato_2 - rScO_2 / Sato_2$. Balance entre el aporte de oxígeno al cerebro y el consumo cerebral del mismo.



Fuente de luz
Foto-Receptores



VALOR NORMAL EN RECIÉN NACIDO: **55 - 85%**

CrSO₂: 77,9% +/- 8,5%

CrSO₂: 78,2% +/- 7,9%

P. Bernal et al. Cerebral and somatic near-infrared spectroscopy in normal newborns. J Pediatric Surgery 2010

SM Bailey et al. Cerebral, renal, and splanchnic tissue oxygen saturation values in healthy term newborns. Amj Perinatol 2014

F. van Bel et al. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. Neonatology. 2008

OXIMETRIA CEREBRAL

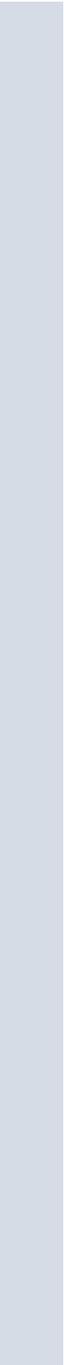
CrStO₂ <55%

- Valoración hemodinámica:
 - TA
 - Otros signos: lactato, relleno capilar, diuresis
 - Ecocardiografía funcional: gasto cardiaco, flujo VCS, DAP
 - Valoración respiratoria:
 - StO₂
 - pCO₂
 - Transporte oxígeno:
 - Hb
- ¿Aumento consumo?

CrStO₂ >85%

- Valoración respiratoria:
 - StO₂
 - pCO₂
 - Glucosa
- ¿Disminución consumo?

OXIMETRIA CEREBRAL



- Encefalopatía hipóxico-isquémica
- Daño cerebral de la prematuridad
- Estabilización al nacimiento
- Oximetría somática (renal y abdominal)

OXIMETRIA CEREBRAL: SIGNOS MAL PRONÓSTICO

Lemmers et al. (2013)	Valores elevados rScO ₂ a 24,36, 48 y 84 h: peor pronóstico
Wintermark et al. (2014)	Valores más altos rScO ₂ en RMI patológicas
Peng et al. (2015)	rScO ₂ >75,5% en las primeras 10 horas de vida: peor pronóstico
Jain et al. (2017)	Valores altos rScO ₂ 24-48 h: peor pronóstico
Goeral et al. (2017)	No diferencias rScO ₂ entre MRI normal y patológica. Mejor score combinado (+EEGa)
Arriaga-Redondo et al. (2019)	rScO ₂ >90% (24-48 h) y variabilidad <= 5%: mayor riesgo neurológico

OXIMETRIA CEREBRAL: SIGNOS MAL PRONÓSTICO

- $rScO_2 > 90\%$ (24-48 h)
- Variabilidad $\leq 5\%$



POTENCIALES EVOCADOS
SOMATOSENSORIALES

POTENCIALES EVOCADOS

- Los potenciales evocados son la respuesta eléctrica a un estímulo (somatosensorial, visual, auditivo).
- Valoran la integridad de un sistema sensorial (incluidas vías en estructuras centrales, gánglios de la base/tálamo).
- Previa a HipoTermia: los potenciales somatosensoriales y visuales mostraron un alto valor pronóstico adverso cuando eran negativos.



Bilateral loss of cortical SEPs predict severe MRI lesions in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia



Agnese Suppiej^{a,*}, Ambra Cappellari^a, Giacomo Talenti^b, Elisa Cainelli^a, Matteo Di Capua^c, Augusta Janes^d, Daniela Longo^e, Rodica Mandari^b, Cristina Marchaccio^f, Stefano Pro^c, Paola Scortino^g, Daniele Trevisanuto^h, Roberta Vittorini^f, Renzo Manaraⁱ

Table 3

Summary frequencies of SEP score (0: bilateral + monolateral presence; 1: bilateral absence) and MRI score (no injury, injury in BG/T, injury in WS, injury in BG/T and WS).

SEP	Normal/mild MRI	BG/T	WS	WS + BG/T	Total
Score 0 (%)	36 (75%)	4 (8.3%)	4 (8.3%)	4 (8.3%)	48
Score 1 (%) (no respuesta)	0 (0%)	2 (20%)	1 (10%)	7 (70%)	10
Total	36	6	5	11	58

Legend: BG/T: basal ganglia/thalami region; WS: watershed region.

- La ausencia bilateral de Potenciales somatosensoriales predice un patrón de daño moderado/grave en RM.
- La Hipotermia terapéutica no parece cambiar significativamente el valor pronóstico de los potenciales somatosensoriales



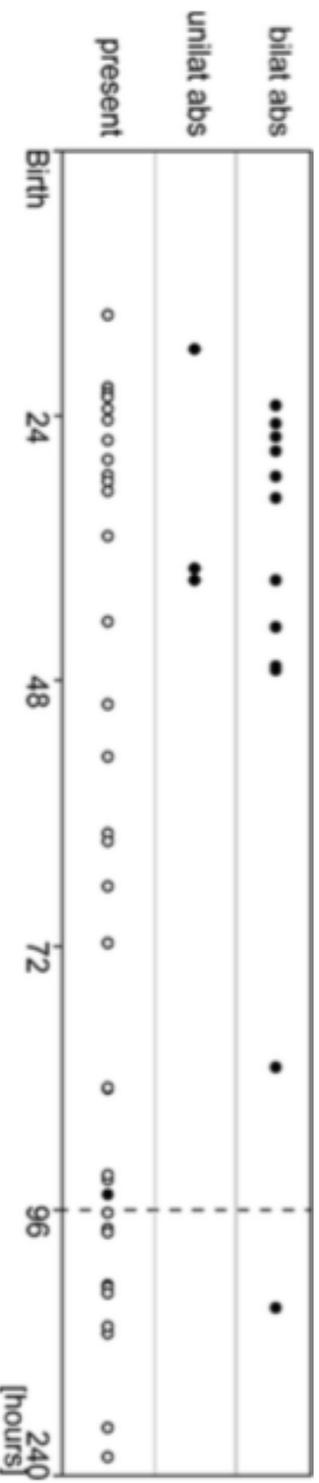
Evoked potentials recorded during routine EEG predict outcome after perinatal asphyxia

Päivi Nevalainen ^{a,1,*}, Viviana Marchi ^{b,c,1}, Marjo Metsäranta ^d, Tuula Lönnqvist ^e, Sanna Toivainen-Salo ^f, Sampsa Vanhatalo ^a, Leena Lauronen ^a

Predictive values of poor EEG, SEPs, and VEPs and their combinations for an unfavorable outcome.

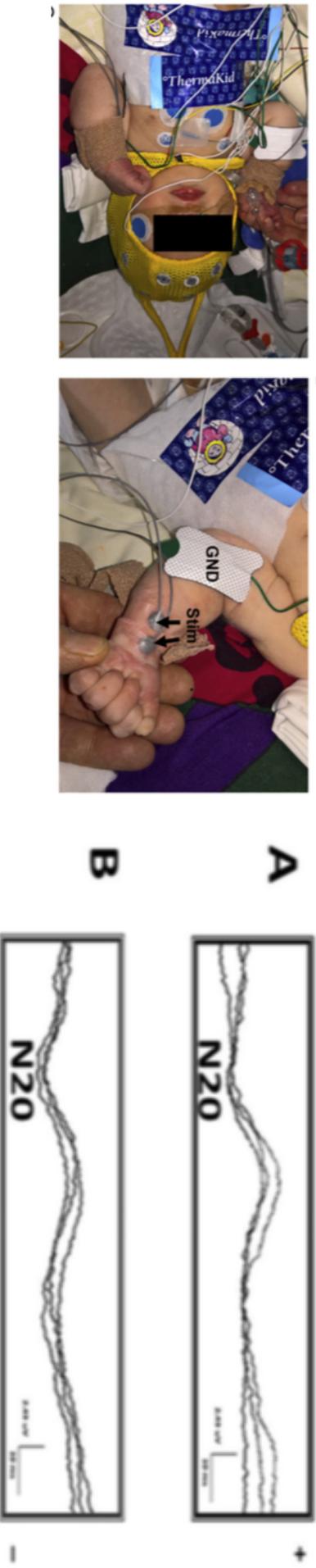
Method(s)	Specificity	Sensitivity	PPV	NPV
EEG	91 (76–98)	88 (62–98)	82 (57–96)	94 (80–99)
SEP	100 (90–100)	94 (70–100)	100 (78–100)	97 (85–100)
VEP	100 (90–100)	50 (25–75)	100 (63–100)	81 (66–91)
EEG and SEP	100 (90–100)	88 (62–98)	100 (77–100)	94 (81–99)
EEG and VEP	100 (90–100)	50 (25–75)	100 (63–100)	81 (66–91)
EEG and SEP and VEP	100 (90–100)	50 (25–75)	100 (63–100)	81 (66–91)
EEG or SEP	91 (76–98)	94 (70–100)	83 (59–96)	97 (84–100)
EEG or VEP	91 (76–98)	88 (62–98)	82 (57–96)	94 (80–99)
EEG or SEP or VEP	91 (76–98)	94 (70–100)	83 (59–96)	97 (84–100)

NPV = negative predictive value; PPV = positive predictive value; Specificity, sensitivity, PPV, and NPV represent percentage (95% confidence interval). Poor EEG = grade 3 or 4; poor SEPs = SEP absent from at least one hemisphere; poor VEPs = VEPs absent.



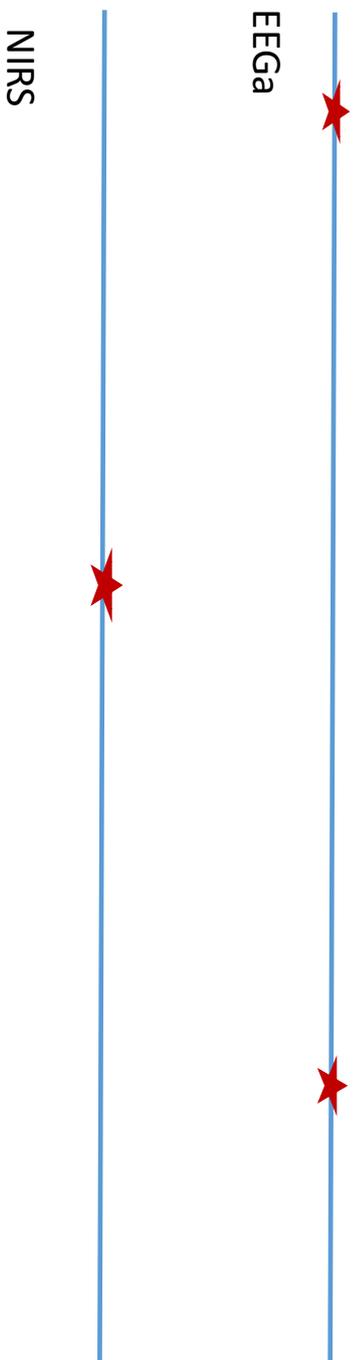
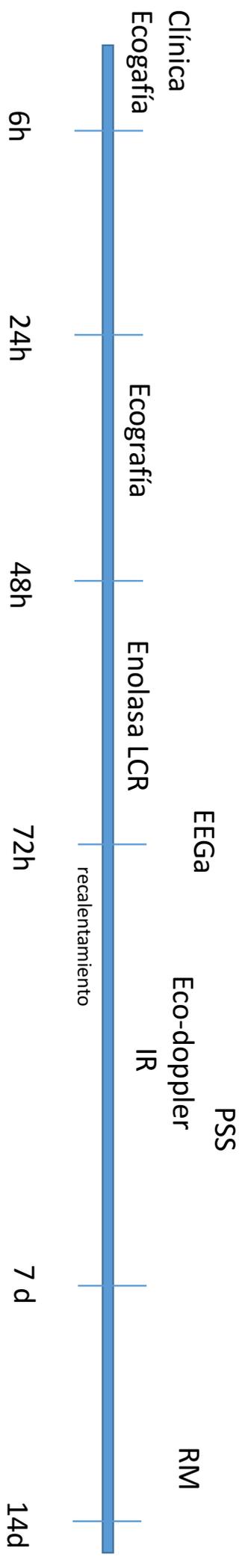
POTENCIALES EVOCADOS SOMATOSENSORIALES

- A las 24-48 horas post-recalentamiento
- Recién nacido despierto tranquilo
- Nervios medianos (muñeca)
- Activación tras el estímulo del potencial N20 cortical contralateral



POTENCIALES EVOCADOS SOMATOSENSORIALES: SIGNO DE MAL PRONÓSTICO:

Ausencia a las 24-48 horas postrecalentamiento



FIDGETY



GRACIAS