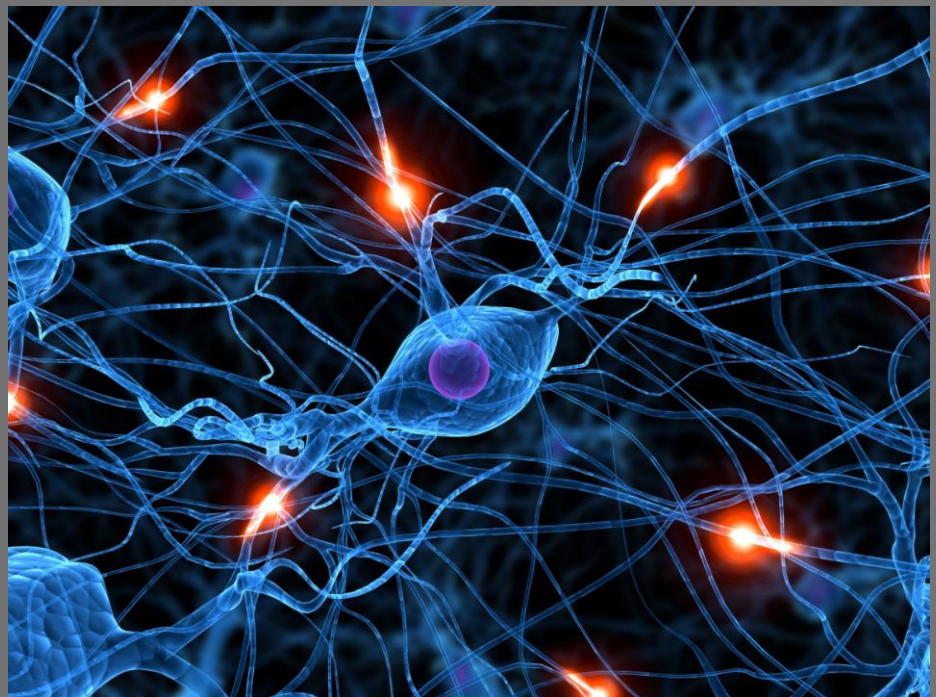




INVESTIGACIÓN DE LA FUNCIÓN CEREBRAL EN NIÑOS CRÍTICAMENTE ENFERMOS MEDIANTE NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA



TESIS DOCTORAL

BEATRIZ CABEZA MARTÍN

Mayo 2014



NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



INVESTIGACIÓN DE LA FUNCIÓN
CEREBRAL EN NIÑOS
CRÍTICAMENTE ENFERMOS
MEDIANTE
NEUROMONITORIZACIÓN
MULTIPARAMÉTRICA

Tesis doctoral:

Beatriz Cabeza Martín

Directores:

Dr. Juan Casado Flores

Dra. Ana Serrano González

NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

El Prof. Dr. Juan Casado Flores y la Prof. Dra. Ana Serrano González,

Certifican que la tesis doctoral que lleva por título “INVESTIGACIÓN DE LA FUNCIÓN CEREBRAL EN NIÑOS CRÍTICAMENTE ENFERMOS MEDIANTE NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA” de la que es autora Doña Beatriz Cabeza Martín, licenciada en Medicina, se ha realizado en su totalidad en el Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, bajo nuestra supervisión y estimamos que reúne los requisitos necesarios para optar al título de doctora, destacando la contribución positiva del planteamiento propuesto tal y como se refleja en las conclusiones alcanzadas.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el certificado en Madrid 6 de Mayo 2014.

Prof. Dr. Juan Casado Flores

Prof. Dra. Ana Serrano González

NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

Deseo expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que de una u otra forma han contribuido a que este proyecto sea una realidad:

A los niños y a sus padres, porque sin ellos no hubiera sido posible. Los pacientes son la justificación de la investigación, el principal motor para ser constante y mejorar en la práctica clínica diaria.

A mis directores de tesis, el Dr. Juan Casado y la Dra. Ana Serrano, que me ofrecieron la oportunidad de desarrollar este estudio, buscaron los medios necesarios para que se pudiera llevar a cabo y han confiado en mí durante estos años.

A mis compañeros en la UCIP, médicos, auxiliares y enfermeros por su disponibilidad y colaboración de manera desinteresada.

A la Unidad de video EEG que me guiaron en los primeros pasos en la colocación e interpretación del EEG y me han prestado su apoyo en el transcurso del trabajo, así como al Dr. Santiago Vila que desde el laboratorio analizó todas las muestras séricas.

A mi familia, que sin pertenecer a este ámbito, han sabido entenderme y ayudarme durante este camino.

NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

ÍNDICE

<u>1.- INTRODUCCIÓN</u>	1
1.1. ELECTROENCEFALOGRAMA CONTINUO	4
1.1.1. DEFINICIÓN	4
1.1.2. BASES FISIOLÓGICAS	4
1.1.3. METODOLOGÍA	5
1.1.4. EEG NORMAL	9
1.1.5. EEG PATOLÓGICO	15
1.1.6. EEG EN CUIDADOS INTENSIVOS	19
1.2. ELECTROENCEFALOGRAMA DE AMPLITUD INTEGRADA	28
1.2.1. METODOLOGÍA	28
1.2.2. INTERPRETACIÓN DEL TRAZADO	29
1.2.3. UTILIDAD EN UCI	36
1.3. MARCADORES DE LESIÓN NEURONAL-GLIAL	40
1.3.1. S-100 β	41
1.3.1.a. DEFINICIÓN	41
1.3.1.b. VALORES SÉRICOS DE REFERENCIA	44
1.3.1.c. UTILIDAD DE LOS VALORES SÉRICOS EN UCI	45
1.3.2. ENOLASA NEURO-ESPECÍFICA (NSE).....	57
1.3.2.a. DEFINICIÓN	57
1.3.2.b. VALORES SÉRICOS DE REFERENCIA	59
1.3.2.c. UTILIDAD DE LOS VALORES SÉRICOS EN UCI	59
<u>2.- HIPÓTESIS</u>	67
<u>3.- OBJETIVOS</u>	71
3.1.- OBJETIVO GENERAL	73
3.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS	73

<u>4.- TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO</u>	75
4.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	77
4.2.- DEFINICIÓN DE SITUACIONES CLÍNICAS INCLUIDAS EN EL ESTUDIO	78
4.3.-PACIENTES ESTIMADOS	79
4.4.- DESARROLLO DEL ESTUDIO	79
4.4.1. TIPO DE ESTUDIO	79
4.4.2. MONITORIZACIÓN CON VIDEO EEG	80
4.4.3. MONITORIZACIÓN CON EEGa	81
4.4.4. MARCADORES SÉRICOS DE DAÑO CEREBRAL	81
4.5.- VARIABLES ANALIZADAS	82
4.6.- ESTUDIO ESTADÍSTICO	85
<u>5.- CONSIDERACIONES ÉTICAS</u>	89
<u>6.- RESULTADOS</u>	93
6.1.- CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	95
6.2.- MONITORIZACIÓN ELÉCTRICA CEREBRAL	96
6.2.1. PATRONES ELÉCTRICOS EN EEGa Y SU CORRELACIÓN CON LA ACTIVIDAD CEREBRAL BASAL EN EL VIDEO EEG	107
6.2.2. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL EEGa PARA DETECTAR CRISIS EPILÉPTICAS	157
6.2.3. CARACTERÍSTICAS DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS	162
6.2.4. ACTIVIDAD CEREBRAL BASAL SEGÚN LAS DIFERENTES ETIOLOGÍAS DE AFECTACIÓN CEREBRAL	167
6.2.5. RELACIÓN ENTRE LOS PATRONES EN EL EEGa Y EL PRONÓSTICO NEUROLÓGICO	174
6.3.- MARCADORES SÉRICOS DE DAÑO CEREBRAL	175

6.3.1. VALORES DE LAS PROTEÍNAS COMO PREDICTORES DEL PRONÓSTICO NEUROLÓGICO	175
6.3.1.a. Valores séricos de NSE y pronóstico al alta hospitalaria	176
6.3.1.b. Valores séricos de NSE y pronóstico a los 6 meses del ingreso en UCIP	179
6.3.1.c. Valores séricos de S-100 β y pronóstico al alta hospitalaria	183
6.3.1.d. Valores séricos de S-100 β y pronóstico a los 6 meses del ingreso en UCIP	186
6.3.2. VALORES SÉRICOS DE LAS PROTEÍNAS EN RELACIÓN A LA PRESENCIA DE SECUELAS MOTORAS	190
6.3.2.a. Valores séricos de NSE y secuelas motoras al alta hospitalaria	191
6.3.2.b. Valores séricos de NSE y secuelas motoras a los 6 meses del ingreso en UCIP	194
6.3.2.c. Valores séricos de S-100 β y secuelas motoras al alta hospitalaria	197
6.3.2.d. Valores séricos de S-100 β y secuelas motoras a los 6 meses del ingreso en UCIP	198
6.3.3. VALORES DE LAS PROTEÍNAS EN RELACIÓN CON LAS CRISIS EPILÉPTICAS	202
6.3.3.a. Valores séricos de NSE y presencia de crisis epilépticas al alta hospitalaria	202
6.3.3.b. Valores séricos de NSE y presencia de crisis epilépticas a los 6 meses del ingreso en UCIP	204
6.3.3.c. Valores séricos de S-100 β y presencia de crisis epilépticas al alta hospitalaria	204
6.3.3.d. Valores séricos de S-100 β y presencia de crisis epilépticas a los 6 meses del ingreso en UCIP	207
6.3.4. VALORES DE LAS PROTEÍNAS EN RELACIÓN A LOS PATRONES EN EEGa	208

<u>7.- DISCUSIÓN</u>	215
<u>8.- CONCLUSIONES</u>	227
<u>9.- BIBLIOGRAFÍA</u>	231

1. INTRODUCCIÓN

La vigilancia continua del paciente grave ingresado en cuidados intensivos (UCI) permite detectar y resolver de forma precoz las alteraciones en las funciones vitales cardiorrespiratoria y neurológica. La monitorización cardiorrespiratoria se basa en constantes vitales objetivas (frecuencia cardíaca, tensión arterial, frecuencia respiratoria, saturación transcutánea de oxígeno) y se emplea de rutina en todos los niños ingresados en cuidados intensivos. Sin embargo, el estado neurológico del paciente se evalúa fundamentalmente a través de la escala de Coma de Glasgow (SCG), reactividad-tamaño pupilar y exploración física, la cual puede estar limitada por falta de colaboración del paciente, como sucede en situaciones con alteración del nivel de conciencia y pacientes en ventilación mecánica, sedoanalgesiados y con relajantes musculares.

Además, los pacientes críticamente enfermos con deterioro del nivel de conciencia con frecuencia presentan crisis epilépticas subclínicas o estatus epiléptico no convulsivo derivado de secuelas de lesiones cerebrales, como el infarto, el traumatismo craneoencefálico (TCE), la encefalitis, la hipoxia, o como complicaciones de enfermedades sistémicas (metabólicas, cardiorrespiratorias, shock e intoxicaciones). Estas crisis epilépticas con escasa expresión clínica pueden pasar desapercibidas por el personal sanitario con la consiguiente repercusión sobre el cerebro lesionado si no se detectan y se tratan precozmente [1, 2].

Evaluar el pronóstico neurológico de estos pacientes es difícil; se sustenta principalmente en la exploración neurológica (que puede estar limitada como se ha señalado con anterioridad), pruebas de imagen cerebral (a veces complicadas de realizar si el paciente no se encuentra estable hemodinámicamente para ser trasladado), monitorización de la presión intracraneal (la cual no siempre está indicada), estudios electrofisiológicos (que requieren de personal experto) y doppler transcraneal. Al igual que se utilizan biomarcadores séricos para cuantificar el grado de lesión de los distintos órganos de la economía, sería útil poder determinar en suero marcadores de lesión neuronal para conocer la gravedad del daño cerebral.

Por la complejidad que supone evaluar correctamente la actividad del sistema nervioso central (SNC) en pacientes críticos, es preciso una valoración más objetiva de

la función cerebral en tiempo real a través de dispositivos de monitorización eléctrica cerebral continua que se puedan aplicar de rutina a la cabecera del paciente así como marcadores séricos de daño cerebral que proporcionen información sobre la lesión en el SNC, sirvan para monitorizar el tratamiento y predecir el pronóstico neurológico.

1.1. ELECTROENCEFALOGRAMA CONTINUO

1.1.1. DEFINICIÓN

El electroencefalograma (EEG) es el registro de la actividad eléctrica cerebral espontánea mediante la representación gráfica de la diferencia de voltaje entre dos localizaciones cerebrales a lo largo del tiempo.

1.1.2. BASES FISIOLÓGICAS

La actividad eléctrica cerebral tiene su origen en las células piramidales de la corteza cerebral. El potencial de reposo de estas células fluctúa como resultado de impulsos que llegan de otras neuronas a través de sinapsis, que generan potenciales postsinápticos. La variación en la señal EEG se produce por la sumación temporal y espacial de corrientes eléctricas que surgen de potenciales postsinápticos.

La mayoría de la corriente generada por las células piramidales se limita a la corteza, pero una pequeña fracción penetra en las meninges, líquido cefalorraquídeo (LCR), cráneo y cuero cabelludo, haciendo que distintas zonas del cuero cabelludo tengan distintos niveles de potencial. La diferencia de potencial entre dos electrodos puede registrarse, constituyendo el trazado EEG. El tejido a través del cual debe fluir la corriente eléctrica forma un conductor eléctrico de volumen que modifica enormemente la amplitud y morfología de la señal. Otro factor que modifica la señal registrada es la orientación del generador. Las células piramidales están organizadas en columnas verticales perpendiculares a la superficie de la corteza. Cuando el área de corteza excitada está paralela a la superficie del cuero cabelludo, las células piramidales estarán perpendiculares al cuero cabelludo y generarán un dipolo eléctrico con dicha orientación, “apuntando” hacia los electrodos de registro. La señal de los dipolos generados en el interior de un surco, con otra orientación, se registra con más dificultad. El tamaño del área de corteza participante también influye en la señal registrada, de

forma que a mayor área de corteza generando el potencial, menor atenuación hay en el cuero cabelludo. Por otro lado, la amplitud de cualquier señal eléctrica es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia entre el generador y el electrodo de registro.

El EEG, tanto en vigilia como en sueño, contiene una mezcla de fluctuaciones de voltaje y algunas actividades rítmicas. La ritmicidad del EEG parece depender de interacciones entre la corteza y el tálamo. El tálamo es esencial para generar o marcar ciertas actividades rítmicas. La corteza produce virtualmente todos los potenciales registrables en cuero cabelludo y los sincroniza en respuesta a aferencias talámicas. Así, ciertas actividades rítmicas, como los husos de sueño, pueden abolirse por lesiones que afecten a la corteza, al tálamo, o bien a áreas subcorticales que interrumpan las aferencias talámicas a la corteza [3].

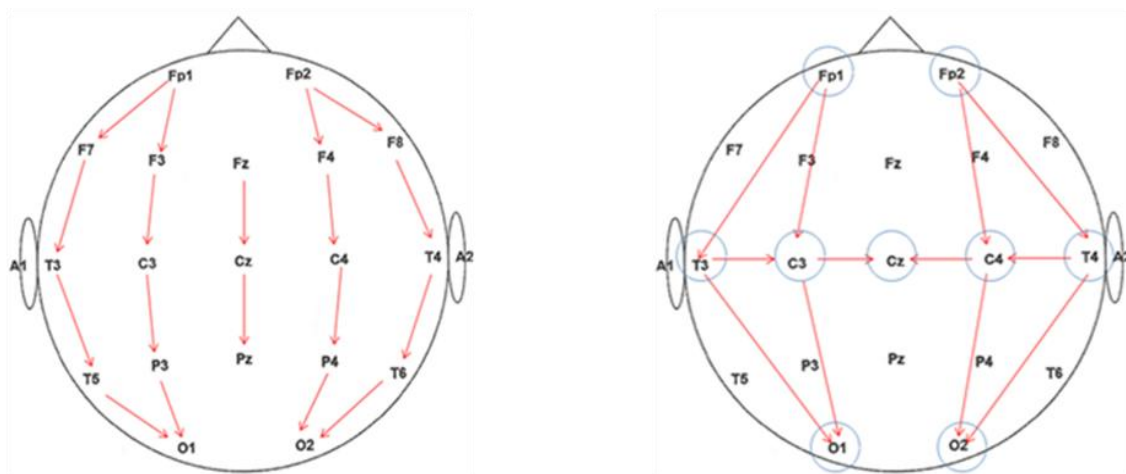
1.1.3. METODOLOGIA

Los electrodos de registro pueden ser de distintos tipos. Los más extendidos son cazoletas metálicas (de plata, oro o estaño) que se rellenan de pasta conductora y se pegan en el cuero cabelludo con colodión. Para registros no muy prolongados es frecuente utilizar gorros, de distinto tamaño según la edad y el perímetro craneal del paciente, que tienen los electrodos integrados, en los que hay que poner gel conductor. También es posible utilizar agujas subcutáneas.

La colocación de los electrodos se hace según el **sistema internacional 10-20 (Fig. 1)**, que proporciona una cobertura uniforme del cuero cabelludo. Se basa en las distancias entre distintos puntos de referencia óseos de la cabeza, para generar un sistema de líneas que se entrecruzan a intervalos del 10 o 20% de su longitud total. Los electrodos se colocan en las intersecciones de estas líneas. En niños mayores se suelen colocar 19 electrodos (además de un electrodo de tierra y otro de referencia). Los electrodos se denominan con una letra que hace referencia a la región cerebral (Fp= frontopolar, F= frontal, C= central, T= temporal, P= parietal, O= occipital) y un número, que indica el lado (números pares para el hemisferio derecho e impares para el izquierdo y una z que indica el “zero” para la línea media). En neonatos o lactantes, en ocasiones no es posible colocar todos los electrodos y se hace un montaje “reducido”, con 9 electrodos (además de la tierra y la referencia) evitando los electrodos próximos a

la fontanela. El montaje reducido es también el utilizado para confirmar muerte encefálica.

Fig. 1. Sistema internacional 10-20.



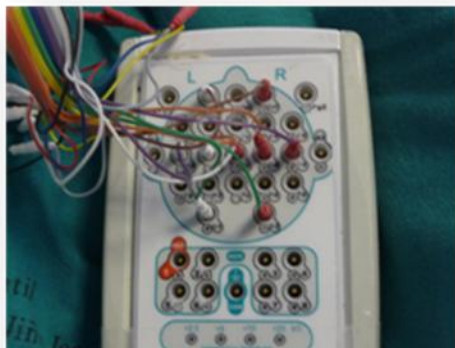
a) Montaje longitudinal con 19 electrodos

b) Montaje reducido de 9 electrodos

Haciendo combinaciones de pares de electrodos se crean montajes. Los montajes pueden ser bipolares, cuando se hacen combinando pares de electrodos adyacentes, en sentido sagital (montaje longitudinal) o transversal (montaje transversal). Cuando todos los electrodos están referidos a un mismo electrodo común, los montajes se llaman referenciales.

Los electrodos colocados en la cabeza del paciente se conectan a una “caja amplificadora” (**Fig. 2**), situada cerca del paciente, que discrimina las diferencias de voltaje entre las distintas entradas y las amplifica hasta un nivel en el que produzcan una deflexión visible en el trazado EEG. El nivel de amplificación se mide en sensibilidad, que indica el voltaje necesario para producir una deflexión de 1 mm en el trazado. En adultos, la sensibilidad utilizada comúnmente es de 7 $\mu\text{V}/\text{mm}$, es decir, una deflexión de 1 cm en el trazado se corresponde con 70 μV . Si se aumenta la sensibilidad la amplificación de la señal será menor. Por ello, en niños, cuya actividad EEG tiene mayor amplitud que en adultos, se suelen utilizar sensibilidades entre 10 y 20 $\mu\text{V}/\text{mm}$. Por el contrario, cuando se quiere verificar muerte encefálica, se utiliza una sensibilidad menor, de 2 $\mu\text{V}/\text{mm}$, para amplificar más la señal.

Fig.2. Electrodo incluidos en un gorro y conectados a una caja amplificadora identificados según el sistema internacional 10-20.



a) Caja amplificadora



b) Gorro con electrodos incluidos

La impedancia es la resistencia que opone un electrodo al paso de la corriente eléctrica. Todos los electrodos deben tener una resistencia parecida, que debe ser inferior a 5.000 ohms.

Los filtros se utilizan para eliminar o atenuar actividades a frecuencias “demasiado” altas o bajas. El filtro alto atenúa los componentes de la señal por encima de su valor (habitualmente 70 Hz) y el filtro bajo atenúa los componentes por debajo de su valor (habitualmente 0,5 Hz). Hay un filtro especial a 50 Hz que se utiliza para eliminar el artefacto generado por la corriente eléctrica (filtro de red). Siempre que sea posible es recomendable minimizar el uso de filtros.

La velocidad habitual de registro es de 30 mm/segundo, es decir, 3 cm de trazado equivale a un segundo. En algunos casos es útil disminuir la velocidad a 15 mm/segundo, para ver el trazado EEG más “comprimido”.

La poligrafía de otras variables biológicas completa la información recogida en el EEG y a menudo es necesaria para poder interpretarla correctamente. Se debe incluir siempre un canal de electrocardiograma (ECG), sobre todo en pacientes con crisis epilépticas, por la posibilidad de coexistencia de problemas cardiacos o incluso para el diagnóstico diferencial de los mismos. Si el paciente presenta “sacudidas” u otros movimientos anormales, es útil registrar la actividad electromiográfica (EMG) mediante

electrodos de contacto en uno o más canales (en niños es aconsejable hacerlo de forma rutinaria). En determinadas circunstancias puede ser útil el registro simultáneo de otros parámetros biológicos como la respiración, los movimientos oculares o la saturación de oxígeno.

A todo este sistema puede añadirse una cámara de video. El registro simultáneo del paciente con video (video EEG) es particularmente útil en pacientes con epilepsia o sospecha de epilepsia. El registro en video de los episodios paroxísticos que presente el paciente, junto con su correlato EEG, permite su correcto diagnóstico y clasificación [4]. Otra ventaja del registro video EEG es que permite un control óptimo de las condiciones de registro en el momento de la revisión. Para su uso en UCI existen equipos portátiles que permiten el registro a la cabecera del paciente (**Fig. 3**).

Fig. 3. *Equipo portátil de video EEG monitorizando a la cabecera de un paciente en cuidados intensivos pediátricos (UCIP).*

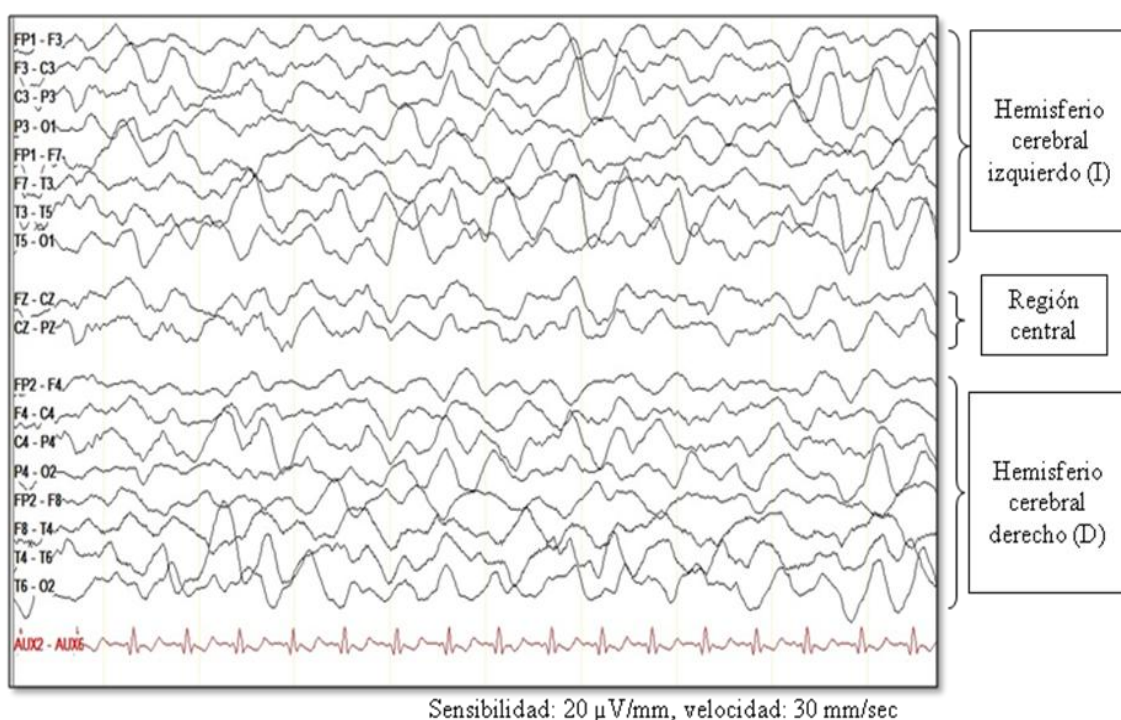


Antes de comenzar un registro EEG se debe verificar que todos los electrodos estén funcionando, las impedancias sean adecuadas, el montaje sea el deseado y la sensibilidad y los filtros sean adecuados. Para la interpretación posterior del registro EEG es importante conocer la edad exacta del paciente (la edad concepcional en el caso de neonatos), su situación clínica y la medicación que recibe, ya que puede interferir con el trazado. En la medida de lo posible es recomendable realizar un registro prolongado, registrando fases de sueño y de vigilia.

1.1.4. EEG NORMAL

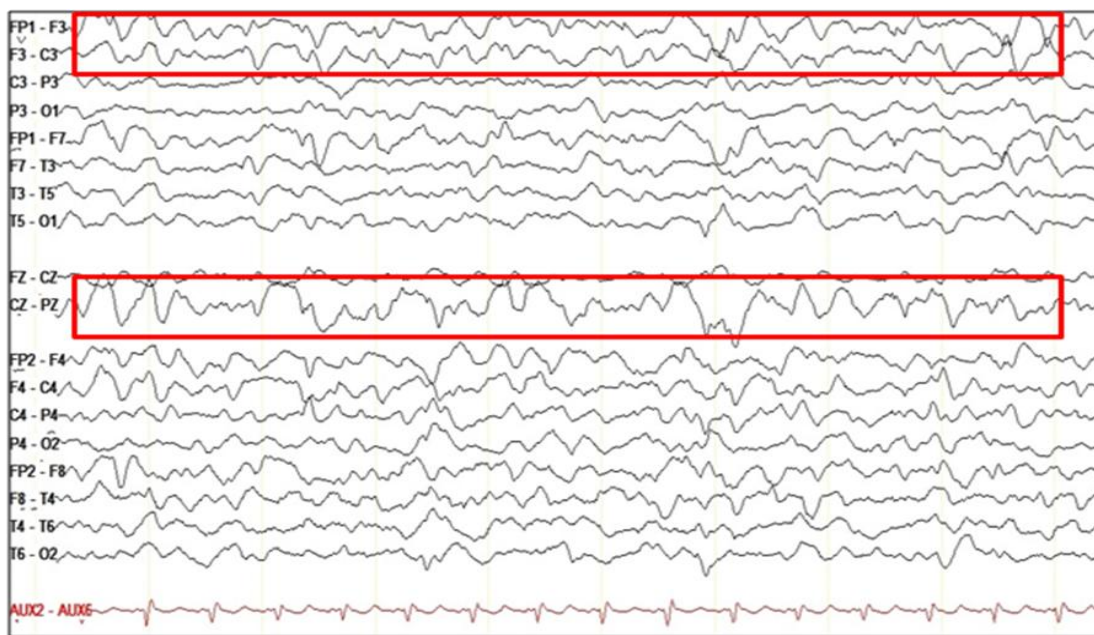
El trazado EEG está constituido por una mezcla de distintos tipos de ondas y frecuencias, cuya proporción y distribución varía en función de la edad. La frecuencia hace referencia al número de ondas por segundo y se mide en hercios (Hz). Se distinguen cuatro grupos de frecuencias: delta (menor de 4 Hz), theta (entre 4 Hz y 7 Hz), alfa (entre 8 y 13 Hz) y beta (por encima de 13 Hz). (**Fig. 4, 5, 6 y 7**).

Fig. 4. Actividad delta patológica.



Niña de 8 años con leucemia linfoblástica aguda que desarrolló encefalopatía por metotrexate. El EEG muestra actividad delta irregular.

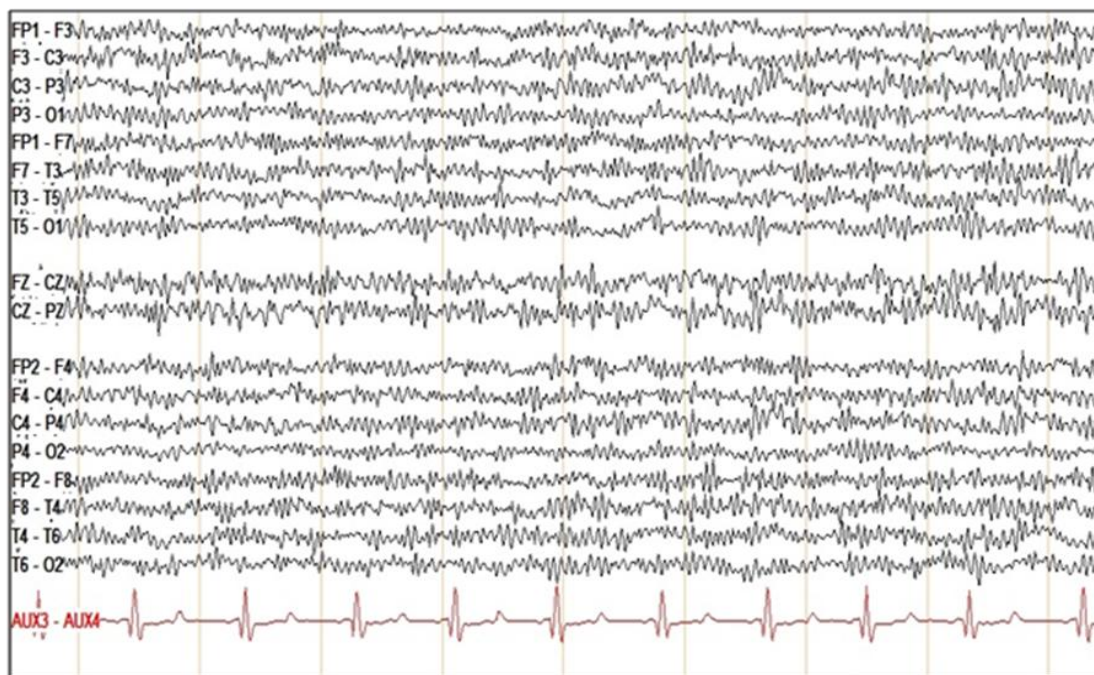
Fig. 5. Actividad delta-theta patológica.



Sensibilidad: 10 μ V/mm, velocidad: 30 mm/sec

Niña de 12 años que sufrió parada cardiorrespiratoria. El EEG muestra actividad delta-theta (rectángulos señalando la actividad theta).

Fig. 6. Actividad beta.



Sensibilidad: 15 μ V/mm, velocidad: 30 mm/sec

El EEG muestra ritmos rápidos medicamentosos por midazolam de forma generalizada.

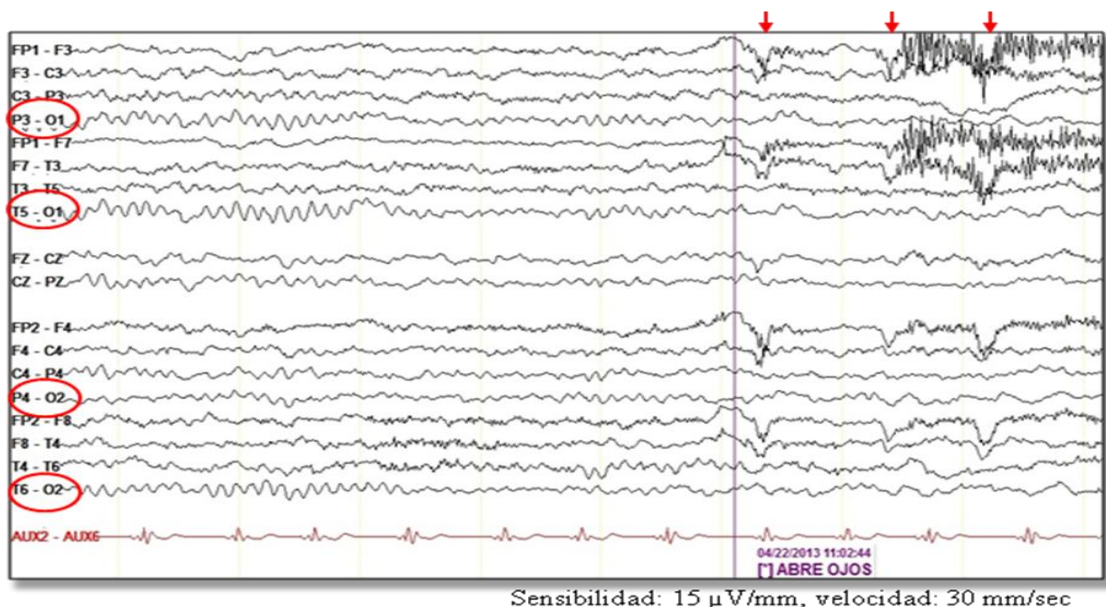
Durante el periodo neonatal, en EEG es un buen indicador de la maduración o “edad real” cerebral y hay ciertos patrones EEG específicos de esta edad, cuya implicación clínica es muy diferente a cuando aparecen en edades más tardías. Durante los tres primeros meses de vida, se van perdiendo progresivamente los patrones neonatales. Así en el lactante, el EEG está constituido por *ondas delta de distribución difusa* y sucesivamente se va apreciando un gradiente de amplitud dominante en regiones posteriores (menor amplitud en regiones anteriores), tanto en vigilia como durante el sueño tranquilo. Hacia el final del primer año ya hay la *misma proporción de ondas delta y theta*. Progresivamente con la edad, va desapareciendo la actividad delta y aparecen frecuencias más rápidas. Así, hacia los 5-6 años el EEG normal está constituido por una proporción similar de *ondas theta y alfa*. Posteriormente, la proporción de actividad theta va disminuyendo y hacia los 9-10 años el EEG está constituido fundamentalmente por *actividad alfa en regiones posteriores, actividad beta anterior y una pequeña proporción de actividad theta entremezclada de forma difusa*. A medida que el niño crece, aparecen los siguientes ritmos y grafoelementos fisiológicos:

Vigilia:

- *Ritmo dominante posterior o ritmo alfa*. Hacia los 3-4 meses de vida, el 75% de niños normales muestran un *ritmo occipital a 3-4 Hz, simétrico*, que se activa con el cierre de ojos y se atenúa al abrirlos; es el precursor del ritmo alfa posterior. Hacia los 12 meses de vida, el ritmo occipital tiene ya una frecuencia de unos 6 Hz y hacia los 3 años de edad alcanza los 8 Hz por lo que ya se le puede llamar “ritmo alfa” occipital. Hacia los 9 años el EEG está dominando por el *ritmo alfa a unos 9 Hz* en regiones occipitales, sinusoidal, que puede extenderse hacia regiones parietales y temporales posteriores, aparece con ojos cerrados y se bloquea al abrirlos (**Fig. 7**).
- *Ondas lambda*. A partir de los 3 meses de vida es posible identificar estas ondas agudas, positivas, en regiones occipitales, cuando el niño está con los ojos abiertos mirando imágenes de colores o patrones geométricos. Se considera una *especie de potencial evocado visual*. Su máxima expresión es entre los 3 y los 12 años.
- *Ritmo mu central*. Hacia los 2-3 meses de vida es posible identificar un ritmo a 5-6 Hz arciforme sobre regiones centrales de forma simétrica pero asíncrona que hacia

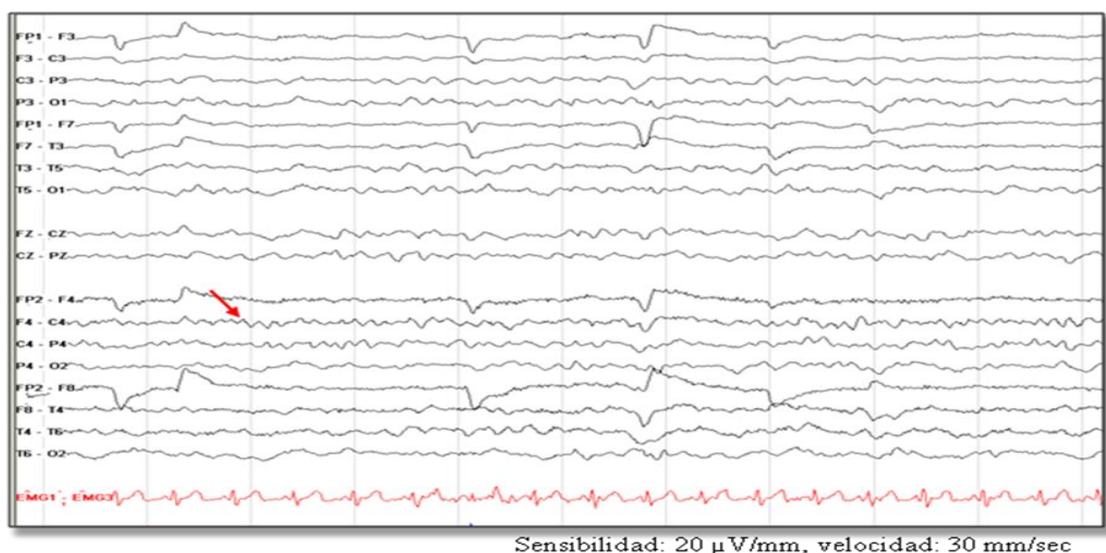
los 4-6 meses de vida aumenta a 5-8 Hz. Posteriormente el ritmo posterior fisiológico se hace dominante (**Fig. 8**).

Fig. 7. Actividad basal normal en vigilia de un niño de 5 años.



Ritmo posterior a 9 Hz (en O1 y O2) que aparece al cerrar los ojos y se bloquea con la apertura de los mismos. Artefacto de parpadeo en FP1 y FP2 (flechas)

Fig. 8. Actividad basal en vigilia de un niño de año y medio con infarto en la arteria cerebral media izquierda.



El EEG muestra asimetría interhemisférica con ritmo mu a 6 Hz (flecha) en regiones centrales derechas no objetivables en el hemisferio izquierdo.

Adormecimiento

- El adormecimiento se caracteriza por un progresivo aumento en la amplitud y disminución en la frecuencia del trazado, de forma generalizada. La mayoría de niños entre cuatro meses y dos años de edad pueden mostrar un patrón específico de adormecimiento denominado “*hipersincronía hipnagógica*” que consiste en una actividad rítmica y bisíncona a 3-5 Hz de gran amplitud y distribución difusa, intermitente o continua durante varios minutos. Disminuye progresivamente con la edad y rara vez se observa hacia los 12 años.

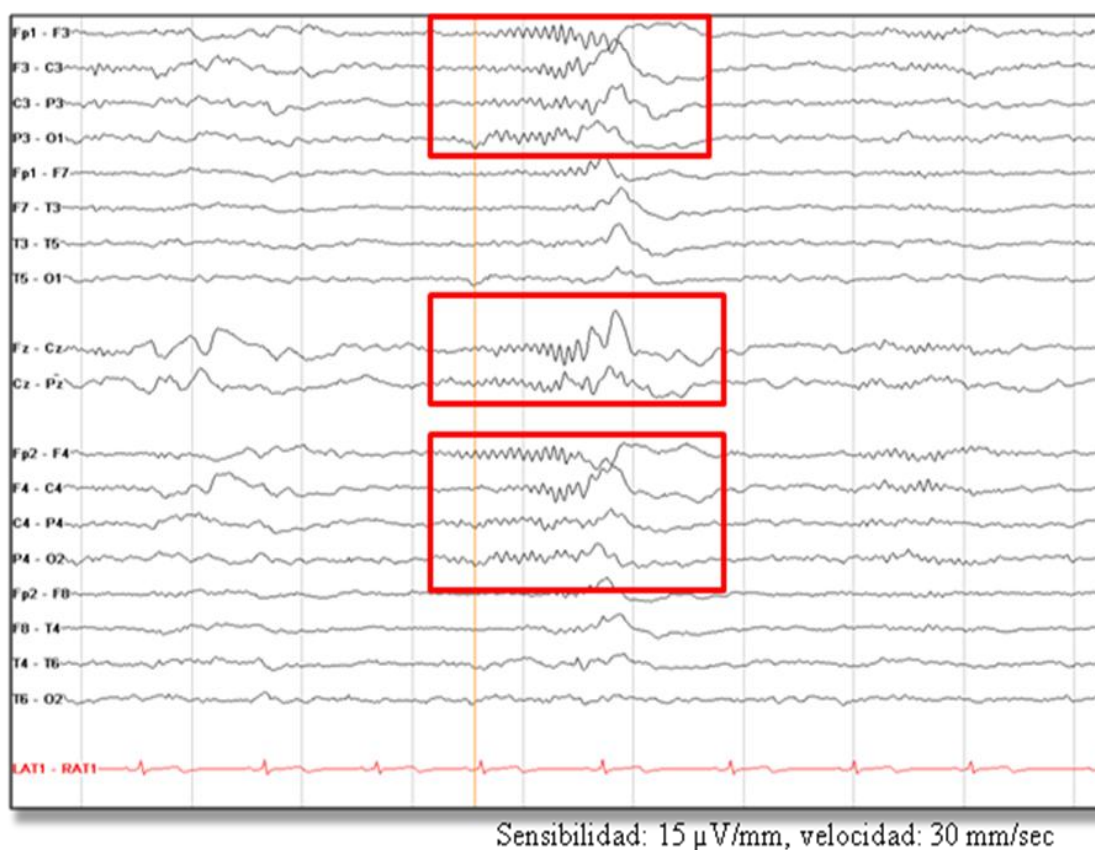
Sueño No REM (NREM) superficial (fases 1 y 2)

- *Husos de sueño*: aparecen hacia los 2-3 meses de edad, en forma de brotes de una actividad rítmica a *12-14 Hz sobre regiones centrales*, más o menos simétricos, que se hacen cada vez más abundantes hasta los 3-6 meses, cuando aparecen en trenes de hasta 10-15 segundos. Hasta los 8 meses aproximadamente suelen ser asíncronos. A partir de los dos años de edad la asincronía de los husos de sueño se considera patológica.
- *Ondas “O” o “cónicas”*: ondas delta de amplitud moderada-alta y con morfología triangular, sobre *regiones occipitales*, que aparecen a partir de los 3 meses de vida, sobre todo durante las fases 2 y 3 de sueño NREM. Se suelen ver hasta los 5 años de edad.
- *Ondas agudas del vértex*: aparecen hacia los 3,5 meses de edad de forma rudimentaria y hacia los 5-6 meses ya están bien desarrolladas. Tienen una duración menor de 200 ms y en niños pequeños frecuentemente aparecen en trenes repetitivos y con morfología más afilada que en adolescentes y adultos.
- *Complejos K*: aparecen hacia los 5 meses. Tienen una localización similar a las ondas del vértex pero su morfología es diferente. Duran más de 0,5 segundos y a menudo se siguen de husos de sueño (**Fig. 9**).
- *Actividad beta*: durante el adormecimiento y fases 1 y 2 de sueño NREM se observa un aumento de actividad beta a 20-25 Hz, que entre los 6 meses y los 2 años sobre

predomina sobre regiones centrales y posteriores y en niños mayores y adultos predomina en regiones frontocentrales. Algunos fármacos, especialmente las benzodicepinas y los barbitúricos, provocan un aumento de la actividad beta (**Fig. 6**).

- **POSTS**: son las siglas en ingles de “potenciales agudos positivos occipitales del sueño”. Se pueden ver a partir de los 10 años en regiones occipitales, con morfología similar a las ondas lambda.

Fig. 9. Trazado de sueño NREM (fase 2).



En los rectángulos se señalan complejos K, sobre región de vértex y regiones frontocentrales bilaterales.

Sueño NREM profundo (fase 3)

- El trazado aparece dominado por *actividad delta de amplitud moderada-alta*, ocupando más del 20% del registro.

Sueño REM

- El trazado EEG es de *baja amplitud (similar a la vigilia)*. En niños mayores y adolescentes aparecen brotes breves de actividad theta de amplitud media, con morfología afilada, sobre regiones frontocentrales, denominadas *ondas en dientes de sierra*.

1.1.5. EEG PATOLÓGICO

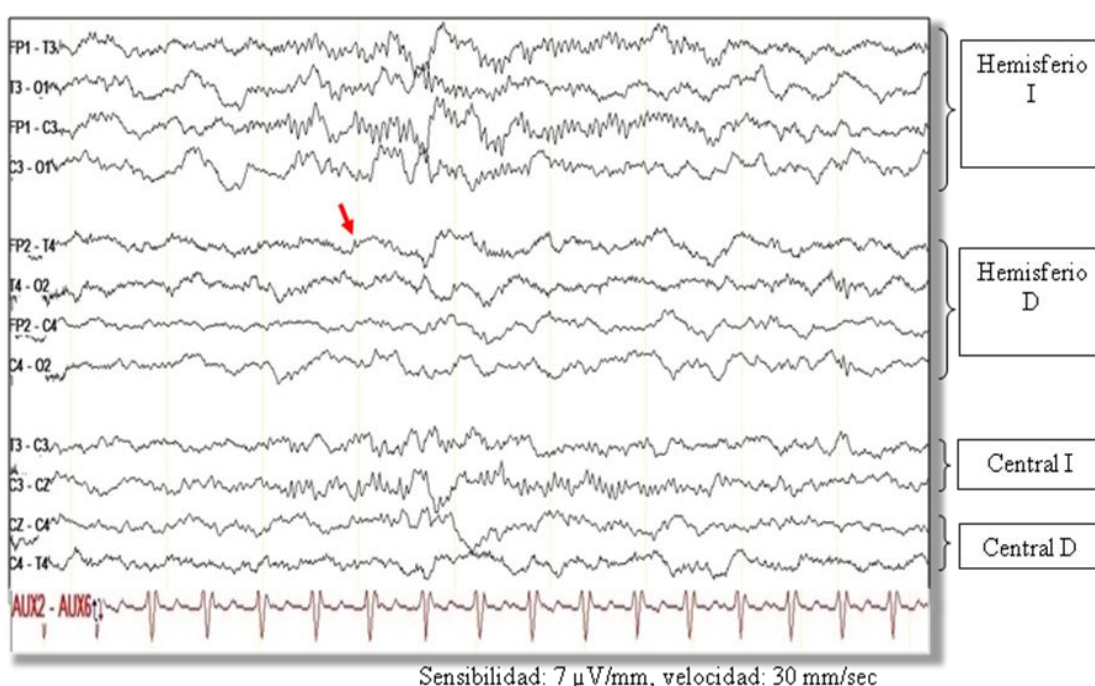
Cuando se interpreta el registro EEG de un paciente (**Tabla 1**) se valora por un lado la actividad de fondo y por otro la presencia o no de anomalías paroxísticas. Se debe valorar también la reactividad del trazado a la apertura y cierre de ojos, y en caso de bajo nivel de conciencia, a estímulos dolorosos [5].

Tabla 1. *Pasos a seguir ante un EEG*

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">➤ Descripción de la situación técnica en la que se desarrolla el registro y de los datos del paciente➤ Descripción de la actividad de fondo:<ul style="list-style-type: none">• Ritmos y grafoelementos fisiológicos• Reactividad➤ Descripción de anomalías:<ul style="list-style-type: none">• Lentificación: difusa o focal• Actividad epileptiforme (ondas agudas, puntas, polipuntas, punta-onda y polipunta-onda): focal, multifocal, hemisférica o generalizada• Otros patrones reconocibles (específicos)• Asimetrías➤ Correlación de los hallazgos con la situación clínica (interpretación) |
|---|

La **actividad de fondo** aporta información sobre la función cerebral basal y sobre la maduración cerebral en niños. **La lentificación** o atenuación de los ritmos fisiológicos en vigilia suele relacionarse con un retraso madurativo, o con un *deterioro de las funciones corticales, que puede ser transitorio o crónico*. **La asimetría o supresión del ritmo alfa o de los husos de sueño en un hemisferio**, generalmente se corresponde con la **existencia de una lesión cerebral en dicho hemisferio (Fig. 10)**.

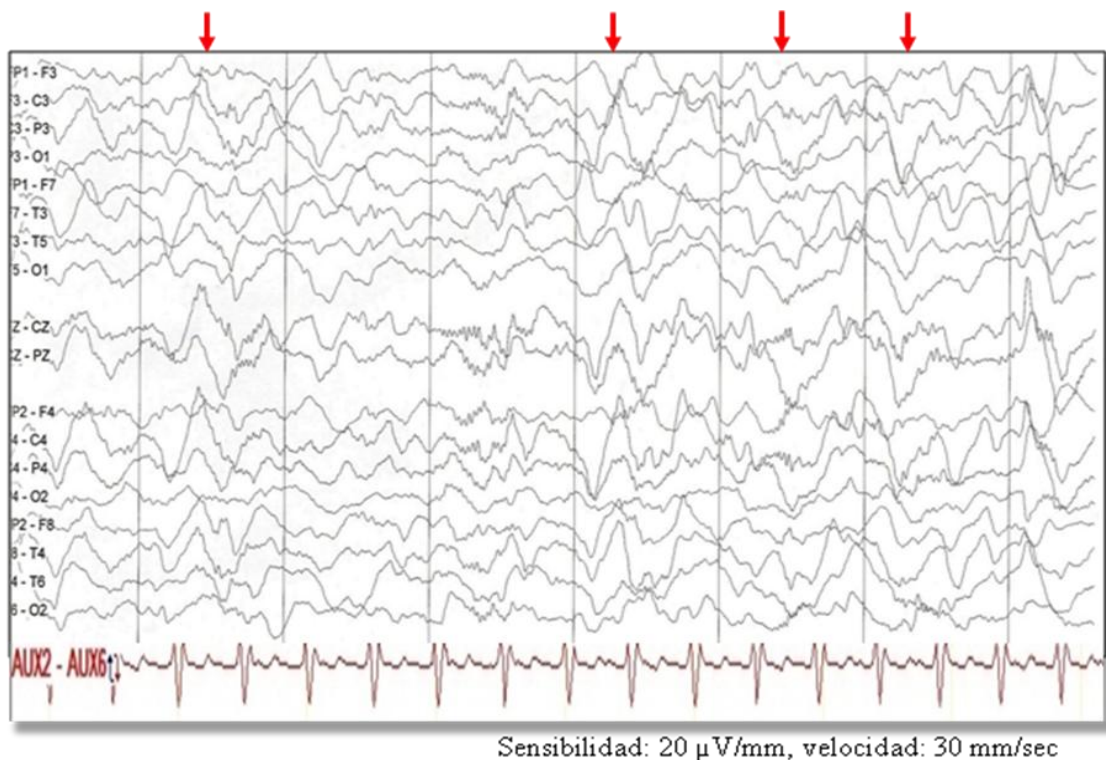
Fig. 10. Niña de un mes y medio con hematoma intraparenquimatoso parietal derecho secundario a zarandeo.



EEG durante el sueño muestra asimetría interhemisférica con hipovoltaje y supresión de husos de sueño en hemisferio derecho (flecha) con actividad basal normal en hemisferio izquierdo.

El hallazgo de una actividad lenta también sugiere la existencia de una afectación cerebral. La distribución de la actividad lenta puede relacionarse con la existencia de lesiones cerebrales estructurales localizadas o asociarse a una disfunción cerebral aguda transitoria (toxicidad, hipoxia, estado postcrítico, etc.) (**Fig. 4 y 11**).

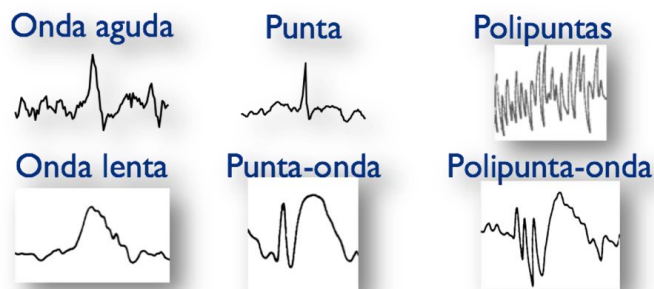
Fig. 11. Niño de 11 años con meningoencefalitis viral que presentó deterioro del nivel de conciencia (puntuación en SCG de 10) y episodios de agitación durante las primeras 24 horas del ingreso, con normalización del trazado y el estado neurológico en los siguientes días.



El EEG muestra un ritmo delta generalizado (flechas) reactivo, sin anomalías epileptiformes.

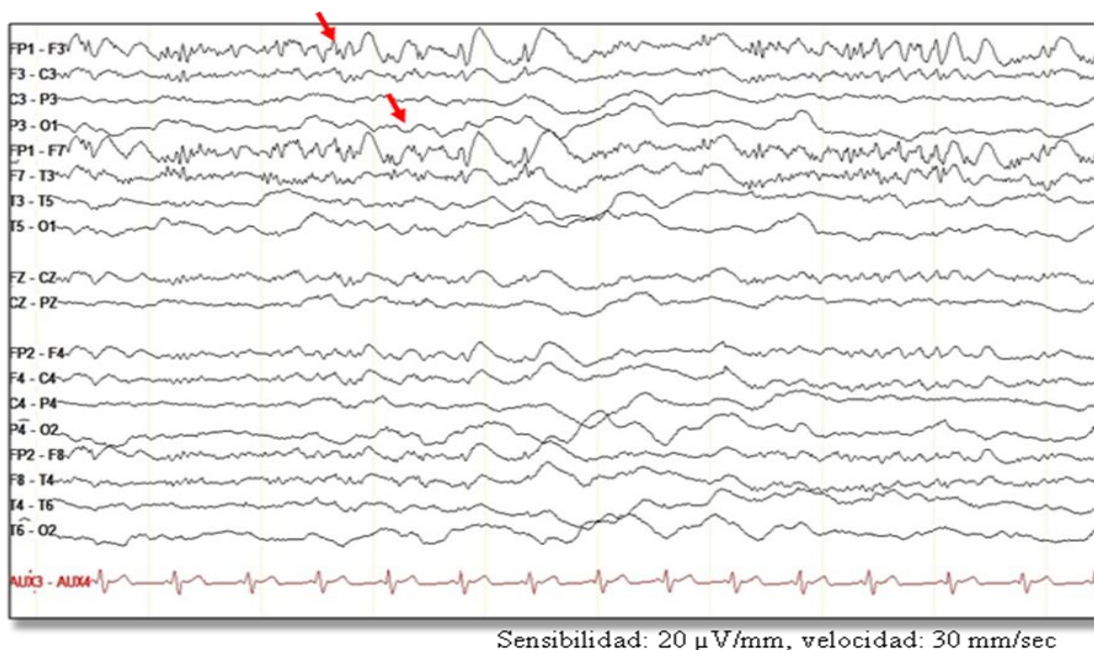
Las **anomalías epileptiformes** se definen como grafoelementos de aspecto agudo que se observan con frecuencia en el EEG efectuado en el **estado intercrítico de pacientes con epilepsia, e indican potencial epileptógeno**. Según su morfología se habla de ondas agudas, puntas, polipuntas, punta-onda y polipunta-onda (**Fig. 12**). En la edad pediátrica, a diferencia de los adultos, la sensibilidad del EEG para detectar anomalías epileptiformes es mayor pero la especificidad diagnóstica de éstas para el diagnóstico de epilepsia es menor. Así, se pueden encontrar anomalías epileptiformes o paroxismos de aspecto agudo mal definidos en el EEG de niños con otros problemas neurológicos distintos a la epilepsia (**Fig. 13**), e incluso en algunos niños sanos en edad escolar, en una proporción de alrededor del 5%.

Fig. 12. Anomalías epileptiformes.



Tipos de anomalías epileptiformes que se pueden ver en el EEG: onda aguda: elemento de morfología afilada con una duración entre 70 y 200 ms; punta: elemento de morfología afilada con una duración entre 30 y 70 ms; polipuntas: más de tres puntas seguidas; onda lenta: onda de más de 200 ms; punta-onda: punta seguida de una onda lenta; polipunta-onda: más de tres puntas seguidas de una onda lenta.

Fig. 13. Niño de 5 años presentó una crisis epiléptica secundaria a encefalopatía posterior reversible por ciclofosfamida. En la RM se objetivaron lesiones en región posterior, frontal izquierda y periventricular bilateral.



El EEG muestra lentificación en cuadrantes posteriores con ausencia de ritmo alfa y anomalías epileptiformes en región frontal izquierda (canales FP1-F3 y FP1-F7, flechas).

1.1.6. EEG EN CUIDADOS INTENSIVOS

Los primeros estudios sobre la monitorización con EEG continuo en UCI se realizan en adultos, en la década de los años 70 para el diagnóstico de las crisis subclínicas y estatus epiléptico no convulsivo, diferenciar entre episodios paroxísticos no epilépticos y crisis subclínicas en pacientes comatosos que presentaban cambios autonómicos (tensión arterial, frecuencia cardiaca, patrón respiratorio) sin una clara correlación clínica, así como para evaluar el grado de sedación [6-8]. Posteriormente, se ha empleado como herramienta útil en el tratamiento farmacológico del coma barbitúrico en la hipertensión intracraneal refractaria. En los últimos años han emergido nuevas aplicaciones del EEG como es la detección de isquemia cerebral en pacientes con hemorragia subaracnoidea o el pronóstico de pacientes con shock séptico.

A continuación se realiza una revisión de los estudios publicados en la literatura sobre el empleo del EEG en adultos ingresados en UCI:

- **Estatus epiléptico:** El EEG continuo se realiza para establecer el diagnóstico del estatus epiléptico no convulsivo y dirigir el tratamiento del estatus epiléptico refractario. A pesar de que la actividad convulsiva puede ceder con la administración intravenosa de midazolam, posteriormente, con frecuencia los pacientes desarrollan estatus epiléptico no convulsivo, sólo detectable con registro de EEG [8]. La *duración del estatus epiléptico no convulsivo y el retraso en su diagnóstico*, independientemente de la etiología, *se encuentra asociado a un aumento de la mortalidad* [9]. DeLorenzo y col. [10] realizaron monitorización eléctrica durante las 24 horas posteriores al cese de la actividad convulsiva en 164 pacientes con estatus epiléptico, y encontraron que la mitad de ellos seguían presentando crisis eléctricas y un 14% estatus epiléptico no convulsivo, siendo el deterioro del nivel de conciencia la única manifestación clínica. La presencia de crisis no convulsivas se asoció a un aumento de la mortalidad.
- **Shock séptico:** La disfunción neurológica asociada a la sepsis es una grave complicación que se encuentra infradiagnosticada y cuyo mecanismo fisiopatológico no se conoce bien (se postula como posibles causas la rotura de la barrera hematoencefálica, el aumento de citoquinas y de neurotransmisores

excitatorios). Oddo y col. [11] analizaron el valor pronóstico de los hallazgos electroencefalográficos (crisis epilépticas subclínicas y descargas epileptiformes periódicas) en 201 pacientes ingresados en UCI, sin lesión neurológica previa. La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio, presentaban sepsis (84%). Encontraron que la proporción de crisis epilépticas subclínicas y descargas epileptiformes periódicas era significativamente mayor en pacientes con sepsis (16% vs 2,5% y 23% vs 9%, respectivamente), estando asociado a peor pronóstico con mayor mortalidad y discapacidad al alta hospitalaria.

- **Hemorragia subaracnoidea (HSA):** Tras una HSA por rotura de un aneurisma, aparecen crisis epilépticas con una frecuencia 4-9%. Algunos estudios [12, 13] sugieren que estas crisis epilépticas son muy inferiores a las crisis eléctricas que aparecen en el EEG, especialmente en pacientes con alteración del nivel de conciencia, empeorando el pronóstico. La presencia de *lentificación focal* debe hacer *sospechar la existencia de vasoespasmo* asociado a la HSA [14-16]. A medida que disminuye el flujo sanguíneo cerebral, se va enlenteciendo el trazado. Inicialmente desaparecen las frecuencias más rápidas (beta y alfa, a veces incluso los husos de sueño) y si persiste la hipoperfusión cerebral, el trazado se va lentificando en rango theta y posteriormente delta. En este momento, la isquemia todavía está en una fase reversible y las pruebas de imagen son normales. Pero si la hipoperfusión progresa, el EEG muestra una supresión de todas las frecuencias, lo que se corresponde con una muerte neuronal irreversible secundaria al infarto [5]. La lentificación focal también puede deberse a la acumulación de sangre o lesión tisular directa por la hemorragia.
- **Hemorragia intracerebral no traumática:** Las crisis epilépticas ocurren en 1 de cada 3 pacientes con hemorragia intracerebral, siendo en la mitad de los casos crisis eléctricas [17, 18]. Estas *crisis eléctricas* están *asociadas* significativamente a un *aumento del volumen de sangrado* (al menos el 30%) y un mayor desplazamiento de la línea media. Las descargas epileptiformes periódicas lateralizadas (*PLED'S*) son menos frecuentes que las crisis no convulsivas y se asocian significativamente a *sangrado próximo a la corteza*

cerebral y confieren un mal pronóstico con aumento de la mortalidad y discapacidad al alta hospitalaria [17].

- **Traumatismo craneoencefálico grave:** Los pacientes con TCE grave tienen riesgo de sufrir crisis epilépticas precoces, especialmente cuando existe una extensa lesión cortical o fractura craneal deprimida. Estos pacientes se encuentran sedoanalgesiados y muchas veces con relajantes musculares para el tratamiento de la hipertensión intracraneal secundaria, de modo que la mayoría de las crisis son no convulsivas siendo difíciles de diagnosticar si no se dispone de EEG. Estudios observacionales describen una prevalencia variable (3-22%) de crisis epilépticas en pacientes con TCE grave a pesar de la profilaxis anticonvulsivante. Amantini y col. [19] encontraron estatus epiléptico no convulsivo en un 3% de 68 pacientes que recibían altas dosis de sedación con propiedades anticonvulsivantes. Sin embargo Vespa y col. [20, 21] describieron crisis en el 22% de 90 pacientes con profilaxis anticonvulsivante, la mayoría fueron crisis eléctricas. Éstas se asociaron a un aumento de la presión intracraneal e hipoxia tisular en el área cerebral lesionada [22] con un peor pronóstico neurológico al alta hospitalaria.

En los últimos años, nuevas utilidades terapéuticas se están estudiando con el EEG para optimizar el tratamiento quirúrgico de los pacientes que han sufrido TCE grave. Al igual que se emplea la Resonancia Magnética (RM) cerebral de 3 teslas y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para filiar la localización de una displasia cortical en la cirugía de la epilepsia [23], en el TCE, Irimia y col. [24] han publicado que el uso conjunto de EEG y pruebas de imagen cerebral como la Tomografía computarizada (TC) y la RM servirían para localizar focos epileptógenos y mejorar así la eficacia quirúrgica.

El EEG además de ser útil para el diagnóstico de crisis no convulsivas y ayudar al tratamiento, también da información sobre el pronóstico de recuperación. La *ausencia de reactividad, el patrón de coma alfa* (actividad en rango alfa, 8-13 Hz, que aparece con distribución generalizada, arreactivo) y una *actividad de ondas lentas monomorfas se asocia con mal pronóstico neurológico* [25].

- **Postparada cardiorrespiratoria:** En situaciones de hipoxia grave por parada cardíaca, las alteraciones del SNC están relacionadas directamente con el tiempo transcurrido en restablecer la oxigenación y la perfusión tisular. Las crisis subclínicas y estatus epiléptico no convulsivo, son frecuentes en estos pacientes [26-28]. El EEG sirve para el diagnóstico de los mismos así como para establecer el pronóstico incluso durante la fase de hipotermia terapéutica donde la sedoanalgesia y los relajantes musculares impiden hacer una adecuada exploración neurológica. El *patrón brote-supresión, EEG globalmente hipovoltado/suprimido (<20 µV), coma alfa, coma theta* (actividad en rango theta, 4-7 Hz, que aparece con distribución generalizada, arreactivo, *estatus epiléptico y descargas epileptiformes periódicas generalizadas (GPED'S)* en la primera semana del coma, se encuentran asociados a *mal pronóstico neurológico* y mayor mortalidad [29-38].
- **Infección del SNC:** Las crisis epilépticas son una complicación frecuente de las infecciones del SNC. En estos pacientes es importante excluir la existencia de crisis subclínicas o estatus epiléptico no convulsivo como responsables del deterioro del nivel de conciencia, especialmente en las infecciones virales. Carrera y col. [39], realizaron un estudio sobre los hallazgos de EEG en 42 pacientes con infección del SNC que presentaban crisis epilépticas o deterioro del nivel de conciencia. Clasificaron la etiología de la infección en viral, bacteriana, fúngica o parasitaria. Un 33% de los pacientes presentaron crisis eléctricas, 19% estatus epiléptico no convulsivo y 40% PLED'S. La infección viral y los *PLED'S* estuvieron asociadas significativamente a la aparición de *crisis epilépticas subclínicas*, que se asociaron a *peor pronóstico* (discapacidad grave, estado vegetativo y muerte).

Una revisión sistemática actual [40] recomienda el uso de EEG continuo en UCI de pacientes adultos para:

- El tratamiento de estatus epiléptico refractario.
- Descartar estatus epiléptico no convulsivo en pacientes con lesión cerebral (TCE grave, HSA, hemorragia no traumática, post parada cardiorrespiratoria,

encefalitis) y en pacientes sin lesión cerebral (sepsis, encefalopatía metabólica) con deterioro del nivel de conciencia persistente y sin causa justificante.

- Detectar isquemia en pacientes con deterioro del nivel de conciencia que han sufrido HSA.
- Conocer el pronóstico de los pacientes que han sufrido una parada cardiorrespiratoria.

A partir de la experiencia obtenida con el EEG continuo en adultos críticos, ha surgido un gran interés por la monitorización eléctrica cerebral en UCIP con emergentes publicaciones sobre este tema en los últimos años. Los resultados obtenidos en la neuromonitorización en adultos no pueden ser extrapolados a la población pediátrica, principalmente por la inmadurez del SNC donde las noxas tienen diferentes efectos sobre un cerebro en desarrollo [41], lo que obliga a realizar estudios específicos en este grupo de pacientes.

Estudios sobre el EEG continuo en niños con deterioro del nivel de conciencia, patología cerebral estructural o encefalopatía de distinta etiología ingresados en UCIP han señalado una prevalencia variable (7% - 65%) de crisis epilépticas y estatus epiléptico según las series, la mayoría de ellos subclínicos o no convulsivos [1,42-52]:

- Shahwan y col. [1], en un estudio prospectivo de 100 niños con deterioro del nivel de conciencia secundario a patología cerebral (50% de los pacientes) y patología sistémica (el otro 50% de los pacientes), publicaron una prevalencia de crisis epilépticas del 7%. Se sospechó la presencia de crisis epilépticas en 18/100 pacientes, confirmándose con video EEG en un pequeño porcentaje. La mayoría fueron crisis subclínicas que ocurrieron en pacientes con historia previa de epilepsia. Los episodios paroxísticos no epilépticos fueron más prevalentes que las crisis epilépticas.
- Hyllienmark y col. [42], estudiaron de forma prospectiva 54 pacientes clasificados según la presencia o sospecha de crisis epilépticas (n=42) e

hipertensión intracraneal (n=12). La prevalencia de estatus epiléptico no convulsivo en los pacientes con crisis epilépticas fue del 16%.

- Abend y col. [43] en un estudio retrospectivo de 20 pacientes, el 65% de ellos presentaron estatus epiléptico no convulsivo, la mayoría tenían antecedentes personales de epilepsia (35%) y cardiopatía congénita (25%). Previo al desarrollo del estatus, el 55% de los pacientes habían presentado crisis clínicas, el 20% estatus epiléptico y un 25% deterioro del nivel de conciencia sin actividad convulsiva. Las causas más frecuentes de estatus no convulsivo fueron la exacerbación de la epilepsia (35%) y el infarto cerebral isquémico (25%). Este mismo autor, en un estudio prospectivo posterior [44] de 100 niños, el 46% de ellos tuvo crisis epilépticas y el 19% estatus epiléptico, siendo en la mayoría (70%) no convulsivos. La edad fue el único factor asociado al desarrollo de crisis, siendo los niños menores de un año los que tuvieron el mayor porcentaje de estatus no convulsivo (30%).
- Williams y col. [45], en un estudio de 122 pacientes con afectación neurológica de distinta etiología, encontraron una prevalencia de crisis del 34%, la mayoría subclínicas. La edad inferior a un mes, el TCE y la presencia de actividad epileptiforme, se asociaron de forma significativa a la presencia de crisis epilépticas.
- Saengpatrachai y col [46] en un estudio retrospectivo de 141 niños con deterioro del nivel de conciencia, el 16% de los pacientes presentaron crisis subclínicas, sin desarrollo de estatus. El 43% de estos niños no tenían historia previa de epilepsia, sobre todo los menores de 6 meses. La mitad de los pacientes que desarrollaron crisis subclínicas, tenían lesión estructural del SNC, siendo el infarto la lesión más frecuente. La presencia de crisis no se asoció a un aumento de mortalidad.
- Kirkham y col. [47], en 204 niños con deterioro del nivel de conciencia secundaria a diferentes etiologías, el 36% de ellos presentó crisis subclínicas. La presencia de crisis convulsivas previas a la monitorización se asoció a un mayor desarrollo de crisis subclínicas durante el registro eléctrico, no siendo frecuente

la presencia de crisis no convulsivas en los pacientes que no habían tenido crisis clínicas previamente. Las crisis subclínicas o no convulsivas se asociaron a peor pronóstico neurológico al mes del ingreso en los pacientes que sobrevivieron, sin estar relacionadas con un aumento de mortalidad.

- Jette y col. [48], en 117 pacientes con diferentes patologías señalaron una prevalencia de crisis epilépticas del 44%, la mayoría eléctricas (75%). La presencia de crisis epilépticas previas al inicio de la monitorización, los hallazgos de PLED'S en el EEG así como la ausencia de reactividad y de arquitectura de sueño-vigilia se asociaron de forma significativa a la aparición de crisis eléctricas. Éstas no se asociaron a un aumento de mortalidad.
- Topijam y col [49], en un estudio prospectivo de 200 niños con patología neurológica la prevalencia de crisis y estatus epiléptico fue del 20,5% y 21,5%, respectivamente, siendo en la mayoría de los casos (63%) no convulsivos. Sólo el 17% de los pacientes que presentaron crisis no convulsivas recibían tratamiento con relajantes musculares. La edad de los pacientes y la actividad basal se asoció de forma significativa a la presencia de crisis epilépticas, que no estuvieron asociadas a un peor pronóstico a diferencia del estatus epiléptico que se relacionó con un aumento de mortalidad y mala evolución neurológica.
- Hasbani y col [50], monitorizaron 21 niños con deterioro del nivel de conciencia secundario a TCE por maltrato. El 57% de los niños presentaron crisis epilépticas, siendo la mayoría no convulsivas (67%) y constituyendo estatus epiléptico no convulsivo en un alto porcentaje (67%). El 75% de los niños con crisis no convulsivas estaban relajados muscularmente. La presencia de crisis se asoció a una actividad cerebral basal patológica (discontinua o enlentecida-estructurada) y la presencia de isquemia en las pruebas de imagen cerebral. Las crisis eléctricas fueron más frecuentes en los niños que tuvieron crisis clínicas al ingreso o alteración de las pruebas de imagen cerebral. Las crisis epilépticas no se asociaron al pronóstico neurológico.
- Fernández y col [51], en 98 niños con deterioro del nivel de conciencia tras haber tenido un episodio de estatus epiléptico, estudiaron la presencia de crisis

epilépticas posteriores. Un 33% de los pacientes presentaron crisis, siendo sólo eléctricas un tercio de estas. La historia previa de epilepsia y la presencia de anomalías epileptiformes intercríticas se asociaron al desarrollo de crisis después del estatus. Las crisis epilépticas no se asociaron a un aumento de mortalidad.

- Los pacientes sometidos a soporte vital extracorpóreo (ECMO) tienen alto riesgo de sufrir complicaciones cerebrales como hemorragia o infarto, siendo las crisis epilépticas una manifestación clínica de estas lesiones. Piantino y col. [52], en un estudio retrospectivo de 19 niños sometidos a ECMO, 4 pacientes (21%) tuvieron crisis epilépticas, 3 de ellos no convulsivas y 2 de estos desarrollaron estatus epiléptico no convulsivo. Todos los pacientes con crisis tenían alteraciones estructurales en las pruebas de imagen cerebral. La presencia de anomalías epileptiformes intercríticas en el EEG se asoció con al desarrollo de crisis epilépticas. Éstas no estuvieron relacionadas con un aumento de mortalidad.
- McCoy y col. [53] analizaron los factores predisponentes a desarrollar crisis no convulsivas en un estudio retrospectivo de 121 pacientes pediátricos, donde la mayoría eran niños menores de un año, incluidos neonatos. Los diagnósticos más frecuentes fueron la prematuridad (15%), la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) (22%) y la epilepsia sin relación con patología estructural ni infección en el SNC (14%). El 32% de los pacientes presentaron crisis, la mayoría no convulsivas (72%). Éstas fueron más frecuentes en los pacientes con diagnóstico de epilepsia y patología estructural del SNC, así como en los que presentaron crisis clínicas previas a la monitorización y descargas epileptiformes intercríticas en el EEG.

Como señalan los estudios, es ***frecuente la presencia de crisis subclínicas o no convulsivas en niños ingresados en UCIP*** con deterioro del nivel de conciencia, sobre todo ***asociado a patología estructural del SNC*** como la isquemia cerebral o en pacientes que han presentado ***crisis o estatus epiléptico previo a la monitorización***. Para su diagnóstico es imprescindible la presencia de EEG ya que la única manifestación clínica es el deterioro del nivel de conciencia sin acompañarse de actividad motora claramente apreciable. EL EEG convencional (de aproximadamente 30

minutos de duración) tiene baja sensibilidad para el diagnóstico de crisis no convulsivas y por ello se requiere una monitorización prolongada, de al menos 24 horas pudiéndose prolongar según las necesidades del paciente como sucede en los niños con EHI sometidos a hipotermia terapéutica (33-34°C) que tienen elevado riesgo de sufrir crisis no convulsivas, principalmente en la fase de recalentamiento [54].

Así como en adultos el retraso en el diagnóstico-tratamiento de las crisis no convulsivas empeora la lesión cerebral de los pacientes críticos con el consiguiente aumento de la morbimortalidad [1-13, 18, 21, 22, 28, 39] en niños no está claro la relación existente entre la presencia de crisis no convulsivas y el pronóstico. Algunos autores señalan que empeoran la evolución neurológica [47,49] sin estar asociadas a un aumento de mortalidad [46-52].

Abend y col, [55] realizaron un estudio prospectivo en 100 niños para conocer el impacto que el EEG continuo tenía sobre el manejo clínico de los pacientes. En el 59% de los casos, la monitorización eléctrica supuso cambios en el tratamiento de los niños, siendo la medicación farmacológica de las crisis lo más frecuente, seguido del diagnóstico diferencial entre crisis epilépticas vs episodios paroxísticos no epilépticos, y precipitó la realización urgente de pruebas de imagen cerebral al sospechar patología estructural por la presencia de crisis o atenuación focales en el EEG.

A pesar de su potencial utilidad para el diagnóstico de crisis no convulsivas, ayudar al tratamiento farmacológico de las mismas y a conocer la actividad cerebral basal como factor pronóstico [56, 57], son pocas las UCIPs que lo emplean de rutina en la monitorización cerebral, al precisar de un personal experto en la colocación de los electrodos y en la interpretación del trazado electroencefalográfico. Sería de interés utilizar un sistema de monitorización eléctrica cerebral fiable, sencillo de colocar y de interpretar que pudiera sustituir al EEG continuo al menos de forma temporal. En las unidades de neonatología este sistema existe, es el electroencefalograma de amplitud integrada (EEGa) o también conocido como monitor de función cerebral (MFC). Sin embargo, fuera de las unidades neonatales, no existe experiencia en las UCIPs.

1.2. ELECTROENCEFALOGRAMA DE AMPLITUD INTEGRADA

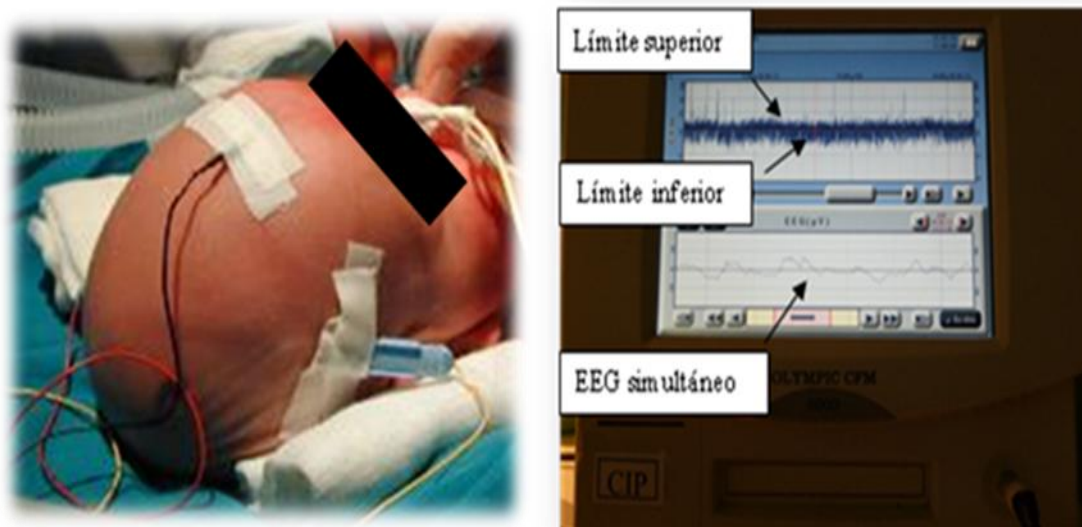
Otra forma de monitorizar la función cerebral de forma continua, empleado principalmente en UCIs neonatales es el EEGa, que es capaz detectar cambios y tendencias en la actividad eléctrica cerebral de forma global así como crisis epilépticas [58-60]. Permite una monitorización prolongada de la actividad eléctrica cerebral a la cabecera del paciente y a diferencia del EEG continuo, es fácil de colocar y sólo requiere mínimo entrenamiento para la interpretación del trazado.

1.2.1. METODOLOGÍA

El trazado de EEGa se obtiene de un número limitado de canales del EEG convencional. Existen registros de un canal que incluye dos electrodos que se localizan a nivel parietal (P3-P4) (**Fig. 14**) y de dos canales, que emplea 4 electrodos situados a nivel centro-parietal (C3-P3, C4-P4), de modo que cada canal muestra la actividad eléctrica de un hemisferio cerebral. Un electrodo neutral se utiliza para disminuir las interferencias y se coloca en la zona frontal (se evitará fontanela y las áreas edematosas). Los electrodos pueden ser de aguja subcutánea (preferibles porque disminuyen la impedancia) o de hidrogel.

El método se basa en un análisis de la amplitud pico a pico de la señal eléctrica cerebral. El procesamiento de la actividad eléctrica cerebral incluye los siguientes pasos: la señal eléctrica recogida por los electrodos pasa por un filtro (se elimina la actividad eléctrica <2 Hz y >15 Hz, para evitar artefactos), se amplifica en escala semilogarítmica (de esta manera la señal de menor voltaje se identifica más fácilmente mientras que la de mayor voltaje se atenúa) y finalmente se rectifica y se comprime en el tiempo (habitualmente 6 cm/h). El trazado obtenido refleja la actividad eléctrica cerebral global como una banda con una amplitud máxima (borde superior) y mínima (borde inferior) del registro. El trazado de EEG se muestra simultáneamente (**Fig. 15**).

Fig. 14 y 15. EEGa de un solo canal.



Posición de los electrodos en localización P3, P4 y frontal. La actividad eléctrica cerebral global aparece en el monitor como una banda con un límite superior e inferior y simultáneamente aparece el registro de EEG. La amplitud pico a pico del intervalo interbrote define el margen inferior (amplitud mínima). La amplitud pico a pico de los brotes define el margen superior (amplitud máxima).

1.2.2. INTERPRETACIÓN DEL TRAZADO

Existen distintas clasificaciones de la actividad cerebral basal registrada por el EEGa, según el reconocimiento visual de patrones [61, 62] y otras según la amplitud del trazado [63]:

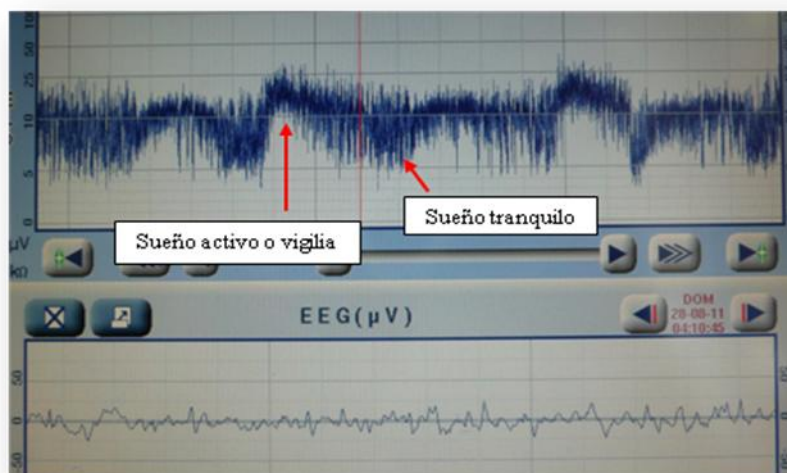
- Normal: margen superior $> 10 \mu\text{V}$ y margen inferior $> 5 \mu\text{V}$.
- Moderadamente alterada: margen superior $> 10 \mu\text{V}$ y margen inferior $\leq 5 \mu\text{V}$.
- Suprimida: margen superior $< 10 \mu\text{V}$ y margen inferior $< 5 \mu\text{V}$.

Recientemente, se ha propuesto una nueva clasificación [64] basada en la terminología del EEG que incluye la descripción de los trazados de base, la presencia o ausencia de ciclos vigilia-sueño y crisis epilépticas. Los trazados de base se describen según la actividad electrocortical predominante en el registro. No obstante, los valores normales de amplitud máxima y mínima establecidos [63] se siguen utilizando para evaluar los registros ya que permite diferenciar un trazado discontinuo (margen inferior variable entre 0 y 5 μV) de un trazado brote-supresión (margen inferior es rectilíneo entre 0 y 2 μV).

Los patrones de la actividad basal se clasifican según la actividad electrocortical predominante:

- **Continuo:** trazado estrecho con amplitud mínima entre 5-10 μV y máxima amplitud 10-25 (incluso 50) μV (**Fig. 16**). En neonatos se asocia a una actividad eléctrica cerebral normal y tiene buen pronóstico neurológico.

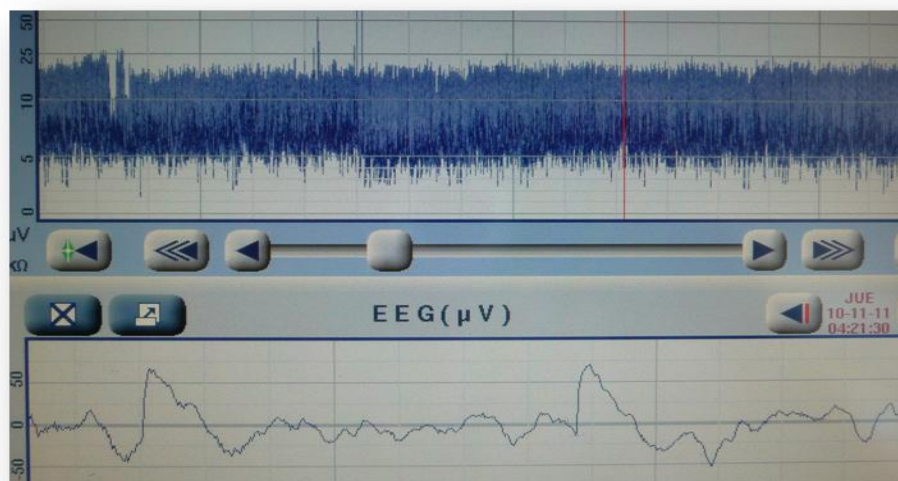
Fig. 16. Patrón continuo con ciclos sueño-vigilia.



Trazado estrecho con variaciones sinusoidales, con límite inferior entre 5-10 μV y límite superior entre 10-25 μV

- **Discontinuo:** trazado ancho con amplitud mínima variable, pero $<5 \mu\text{V}$ y máxima amplitud $>10 \mu\text{V}$ (**Fig. 17**). Aparece en encefalopatías moderadas, tras la administración de sedantes o anticonvulsivantes y en pretérminos menores de 36 semanas (como patrón normal).

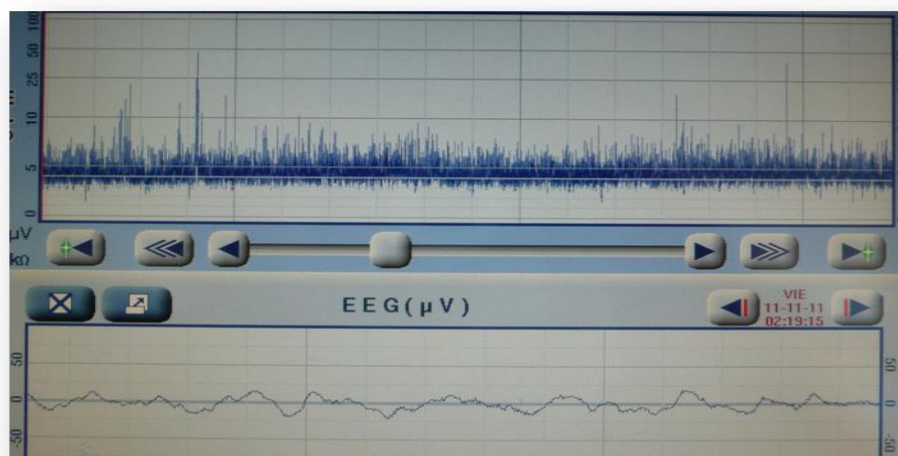
Fig. 17. Patrón discontinuo.



Trazado ancho con límite inferior variable $< 5 \mu\text{V}$ y límite superior $> 10 \mu\text{V}$.

- **Continuo de bajo voltaje:** trazado continuo de muy bajo voltaje ($<5 \mu\text{V}$) y amplitud máxima $<10 \mu\text{V}$ (**Fig. 18**). Se encuentra en encefalopatías graves.

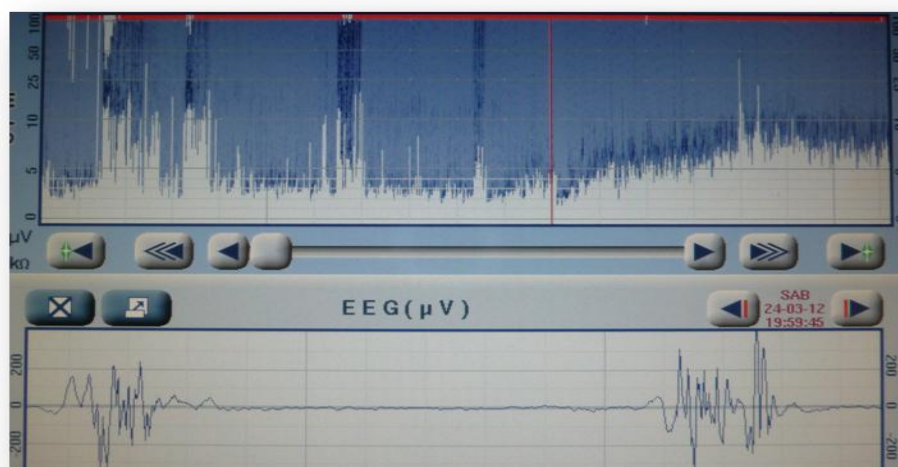
Fig. 18. Patrón continuo de bajo voltaje



Muy bajo voltaje con límite inferior $< 5 \mu\text{V}$ y límite superior $< 10 \mu\text{V}$.

- **Brote-supresión:** fondo discontinuo con amplitud mínima sin variabilidad entre 0-2 μV y brotes con máxima amplitud $>25 \mu\text{V}$ (**Fig. 19**). Típico de encefalopatías graves, también en las situaciones de coma barbitúrico para el tratamiento de estatus epiléptico e hipertensión intracraneal refractarios al tratamiento convencional.

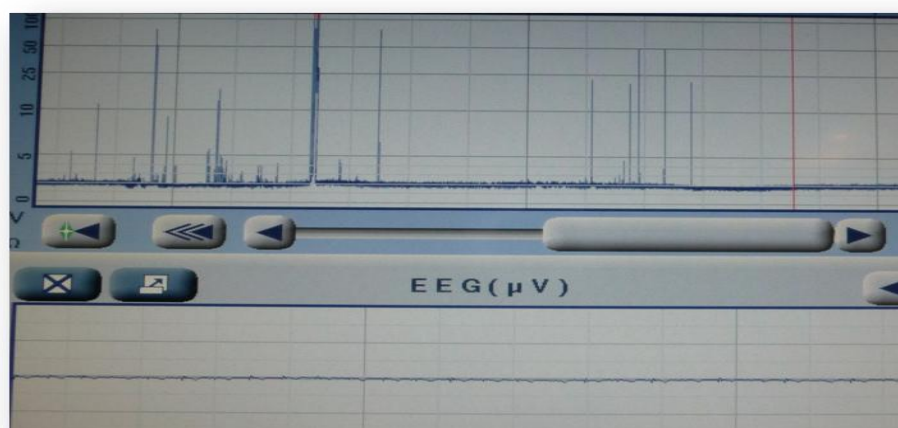
Fig. 19. Patrón brote-supresión



Trazado discontinuo con límite inferior sin variabilidad $<5 \mu\text{V}$ y límite superior $>25 \mu\text{V}$.

- **Inactivo, plano:** isoelectrico con voltaje $<5 \mu\text{V}$ (**Fig. 20**). Si la clínica es compatible, apoya el diagnóstico muerte encefálica.

Fig. 20. Patrón isoelectrico

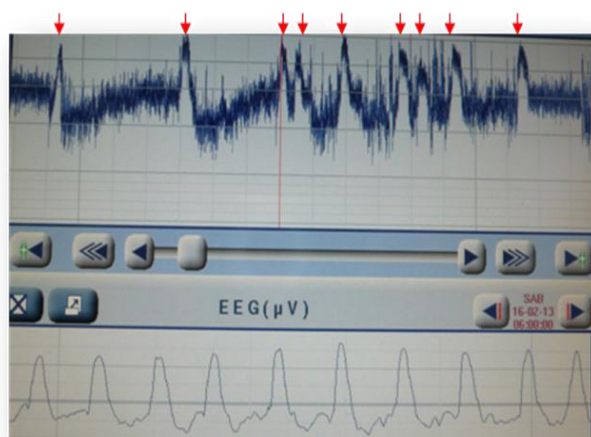


Inactivo, con voltaje $< 5 \mu\text{V}$.

Ciclos sueño-vigilia: son variaciones sinusoidales suaves. La banda ancha representa la actividad discontinua durante el sueño tranquilo y la más estrecha corresponde a la actividad durante la vigilia o sueño activo. Su presencia en neonatos son un indicador de la integridad de la función cerebral y de maduración del SNC. Se asocian a buen pronóstico neurológico.

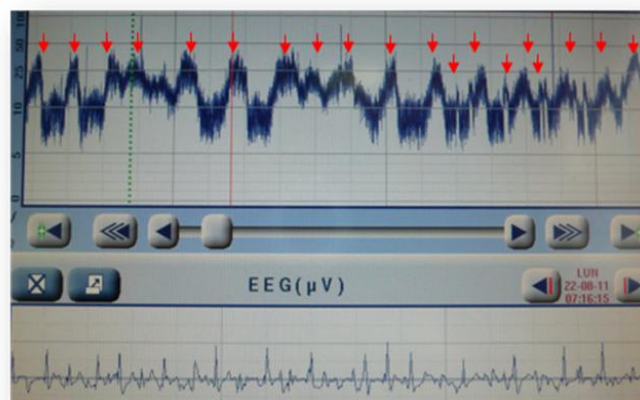
Crisis epilépticas: se expresan como una súbita elevación de ambos bordes, con estrechamiento del trazado. La línea de EEG debe mostrar actividad epileptiforme simultánea (**Fig. 21** y **22**). Un inconveniente del EEGa es que las crisis epilépticas focales, de corta duración o de bajo voltaje pueden pasar inadvertidas.

Fig. 21. Crisis epilépticas sobre un patrón de base continuo.



Se observa elevación brusca del límite superior e inferior y la línea de EEG simultáneo muestra actividad epileptiforme rítmica correspondiéndose con crisis epilépticas.

Fig. 22. Estatus epiléptico

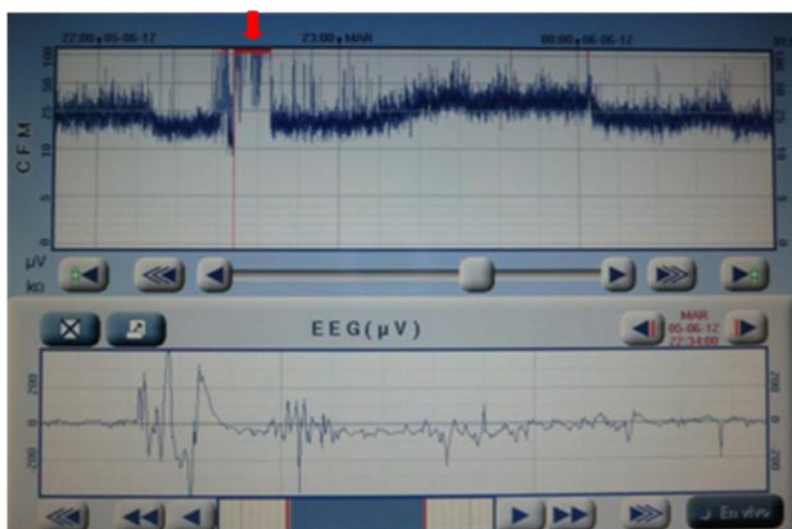


Las crisis epilépticas se suceden continuamente, constituyendo un estatus epiléptico.

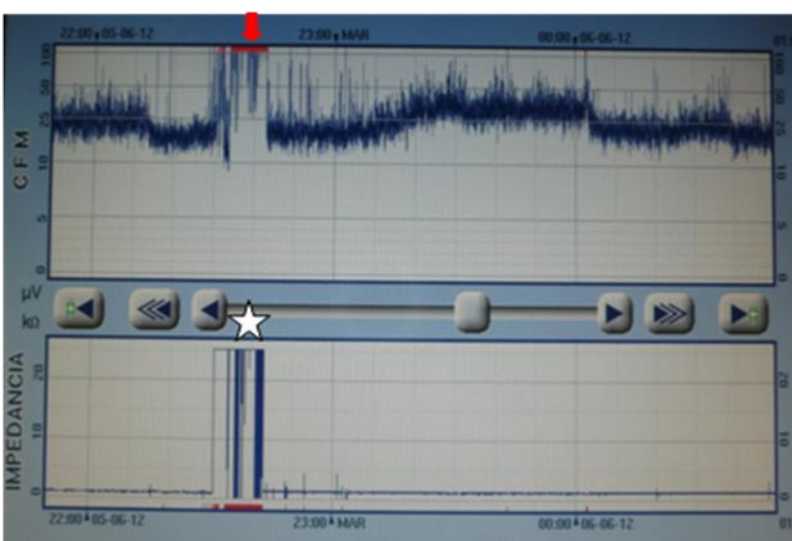
Una interpretación adecuada del registro incluye la descripción de los trazados de base, la presencia o ausencia de los ciclos sueño-vigilia y de crisis epilépticas. Además debe vigilarse la aparición de artefactos (desconexión de los electrodos, actividad muscular, ventilación mecánica de alta frecuencia, ECG) y debe tenerse en cuenta la medicación y los antiepilépticos que recibe el paciente (estos últimos pueden disminuir la amplitud del trazado).

Los artefactos (*Fig. 23a y 23b*) aparecen como elevaciones de la línea de base sin mostrar actividad epileptiforme simultánea en la línea de EEG. Pueden aparecer durante la manipulación del paciente o por la desconexión de los electrodos, que se comprobará revisando la impedancia.

Fig. 23a. Artefactos.

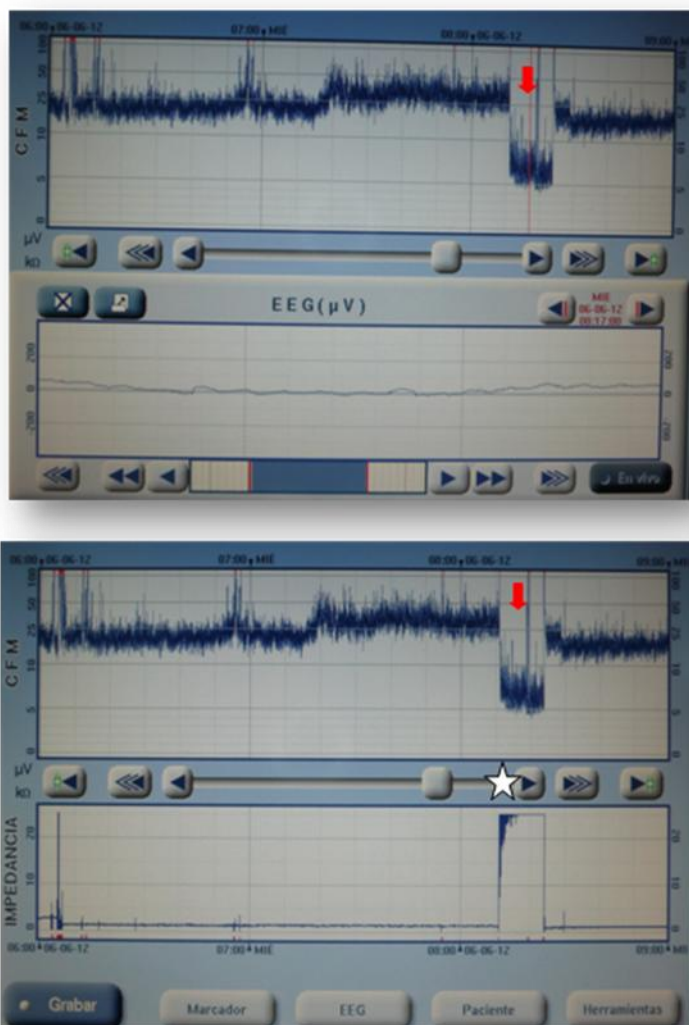


Elevación brusca de la línea de base (flechas), sin correlación simultánea con actividad epileptiforme rítmica en la línea de EEG.



Al comprobar la impedancia, se observa que se ha producido desconexión de los electrodos (estrella).

Fig. 23b. Artefactos.



Descenso brusco de la línea de base (flechas), Se puede pensar que se ha administrado algún fármaco depresor del SNC. Al comprobar la impedancia se observa que se ha producido una desconexión de los electrodos (estrella).

En neonatos, el EEGa es un método fiable para monitorizar la actividad eléctrica cerebral, ya que presenta buena correlación con el EEG [65-67]. Toet y col. [65] realizaron un estudio de validez del EEGa en 36 neonatos (EG \geq 36 sem) con diagnóstico de EHI o sospecha de crisis epilépticas. Los niños fueron monitorizados simultáneamente con EEGa y EEG durante un periodo de 30 minutos. Las concordancias interobservador sobre la actividad cerebral basal en el EEGa y EEG fueron elevadas (K=0,92 y K=0,74 respectivamente). Una actividad cerebral basal normal en EEGa se correspondió con una actividad cerebral basal normal o con atenuación de voltaje de un patrón normal en el 90% de los casos. Los registros muy

patológicos en el EEGa (brote-supresión, continuo de bajo voltaje o isoelectrico) tuvieron un valor predictivo positivo (VPP) del 100% para registros también muy patológicos en el EEG (excesivamente discontinuo, brote-supresión, bajo voltaje o isoelectrico), con un valor predictivo negativo (VPN) 75%, sensibilidad (S) 72% y especificidad (E) 100%. La S y E para la detección de crisis epilépticas fueron del 80% y 100%, respectivamente, con VPP 100% y VPN 92%. La crisis focales, de bajo voltaje y corta duración pasaron desapercibidas en el EEGa. Otro estudio [66] obtuvo resultados similares en cuanto a la S y E del EEGa para la detección de crisis epilépticas (78% y 100%, respectivamente) cuando se comparó con el EEG convencional, durante un periodo limitado de tiempo (23-145 minutos). Las crisis epilépticas de duración inferior a 30 segundos, de origen en regiones frontales u occipitales y baja amplitud, también pasaron desapercibidas en el EEGa.

1.2.3. UTILIDAD EN UCI

Los primeros estudios sobre el empleo del EEGa surgen en la década de los 60, por Maynar [68] y Prior [69] para monitorizar la actividad eléctrica cerebral de forma continua en los pacientes adultos durante la anestesia, la cirugía cardiaca y después de la parada cardiorrespiratoria. Es a partir de los años 80 cuando comienza a utilizarse en neonatología y desde entonces su empleo en las UCIs neonatales ha ido en aumento, utilizándose como predictor precoz de daño cerebral en la EHI así como para la detección de crisis epilépticas subclínicas en distintas patologías como meningoencefalitis, EHI, errores congénitos del metabolismo, hemorragia cerebral, postoperatorio de cirugía cardíaca y ECMO [59, 70-72]. Sin embargo, fuera del período neonatal, la experiencia en niños es limitada.

- **Recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica**

La EHI constituye la principal causa de lesión cerebral en este grupo de edad. La expresión clínica de la EHI traduce un espectro variable de gravedad. Se ha diseñado una serie de escalas, principalmente cualitativas, que clasifican la gravedad de la EHI en distintos grados basándose en el deterioro del estado de alerta, la afectación del tronco del encéfalo y la presencia o no de convulsiones. La clasificación más utilizada es la Sarnat. Esta clasificación analiza el nivel de conciencia, el tono muscular, los reflejos, la

existencia de convulsiones, la actividad autonómica y las características del EEG [73]. Estudios realizados con EEGa en recién nacidos a término, con asfixia perinatal y clínica de EHI en las primeras 6 horas de vida en normotermia, han mostrado su validez para establecer la gravedad de la encefalopatía y ayudar de forma temprana en el pronóstico neurológico a largo plazo [62, 63, 74, 75]. Hellström-Westas y col. [62] señalaron una elevada eficacia (91,5%) del EEGa dentro de las primeras 6 horas de vida para predecir la evolución. El patrón continuo se asoció con buen pronóstico neurológico (S 89%, E 94% y VPP 96%), mientras que los registros más patológicos (brote-supresión, continuo de bajo voltaje e isoeléctrico) se asociaron a muerte o graves secuelas neurológicas (S 95%, E 89%, VPP 86%). Resultados similares se han visto en otros trabajos [74, 75]. La combinación de un trazado EEGa patológico junto con una exploración neurológica alterada, aumentan el VPP de mala evolución [76]. El curso evolutivo de los patrones en EEGa durante las siguientes 24 horas posteriores a la lesión también es de suma importancia como factor pronóstico. Una mejoría del trazado desde los patrones más patológicos a un registro normal [75, 77] y la aparición de ciclos sueño-vigilia antes de las 36 horas de vida [78] se asocian a una evolución favorable.

La hipotermia terapéutica como terapia neuroprotectora en la EHI ha supuesto un aumento de la monitorización eléctrica en este grupo de pacientes debido a que la actividad cerebral basal registrada mediante EEGa durante las primeras 6 horas de vida, se empleó como criterio de inclusión en los trabajos que evaluaron esta terapia [79, 80]. El estudio CoolCap [80], hipotermia cerebral selectiva, utilizó la monitorización con EEGa durante 20 minutos previo a la aleatorización como criterio para establecer el grado de encefalopatía. Se clasificó a los pacientes según los patrones de EEGa, en función del voltaje [63] en moderadamente anormal (límite inferior $< 5 \mu\text{V}$ y límite superior $> 10\mu\text{V}$) o muy suprimido (límite superior $< 10\mu\text{V}$). Los neonatos con crisis también fueron incluidos para recibir hipotermia incluso si la actividad cerebral basal en EEGa era normal. El estudio demostró un aumento de la supervivencia sin discapacidad grave a los 17-22 meses de edad, excepto para aquellos niños con una actividad cerebral basal en EEGa muy patológica.

Estudios recientes [81, 82] han evaluado el efecto que la hipotermia tiene sobre el valor predictivo de los patrones en EEGa. Durante las primeras 6 horas de vida en

hipotermia, un trazado normal tiene un VPP de buen pronóstico del 100%, sin embargo, un trazado patológico (brote-supresión, continuo de bajo voltaje y plano) tiene un VPP del 59% para un pronóstico desfavorable [81]. Los pacientes que alcanzaron un registro normal a las 48 horas [81] y a las 36 horas [82] de hipotermia tuvieron buena evolución.

Actualmente, está indicado realizar monitorización eléctrica continua a los neonatos con acidosis perinatal significativa ($\text{pH} < 7,0$ o exceso de bases ≤ -16 mmol/L) y test de Apgar < 5 a los 5 minutos, así como los niños con antecedentes de asfixia perinatal con clínica neurológica anómala tras el nacimiento. Los hallazgos patológicos en el trazado de base del EEGa dentro de las primeras 6 horas de vida ayudan a establecer la presencia y la gravedad de la EHI [58].

- **Crisis epilépticas neonatales**

Las crisis en el periodo neonatal son el signo más frecuente de patología cerebral en el recién nacido. Su diagnóstico se basa fundamentalmente en criterios clínicos, sin embargo su diagnóstico es difícil y con frecuencia pasan desapercibidas siendo la mayoría de las crisis subclínicas, con movimientos sutiles de la cara, mioclonías o cambios autonómicos [62, 66]. Además, varios estudios [83, 84] han señalado la existencia de una disociación electroclínica hasta en el 58% de los casos que ocurre tras la administración de antiepilépticos que suprimen la actividad clínica pero tienen escaso efecto sobre las descargas eléctricas, no pudiéndose diagnosticar sin monitorización eléctrica [85, 86]. En este sentido el EEGa es de gran ayuda para el diagnóstico de crisis eléctricas y subclínicas, con una S del 80% y E del 100%, siendo las crisis focales, de corta duración y baja amplitud las que pueden pasar desapercibidas [65, 66].

Los neonatos con una lesión cerebral primaria son los que tienen mayor riesgo de sufrir crisis, siendo las causas más frecuentes la EHI en el recién nacido a término [87], la hemorragia intraventricular en el prematuro [85], el infarto cerebral [86] y la meningitis [90]. Otras causas que pueden producir crisis neonatales son enfermedades sistémicas con lesión neurológica secundaria a patología cardiaca [91], respiratoria, metabólica, errores congénitos del metabolismo [92] y sepsis. Un estudio sobre el infarto cerebral en 248 neonatos [89], detectó crisis epilépticas en 72% de los niños, sin otros signos de focalidad neurológica en el 63% de los casos. La clínica de hemiparesia

es con frecuencia sutil o no está presente, de modo que la presencia de crisis focales o hallazgos focales en el EEG debe hacer sospechar lesión isquémica.

Las crisis neonatales tienen un efecto negativo sobre un cerebro inmaduro y en desarrollo provocando daño cerebral con el consiguiente empeoramiento del pronóstico neurológico y aumento de la mortalidad [86, 93]. Un reciente estudio multicéntrico aleatorizado y controlado en neonatos con EHI moderada-grave [87], planteó si la monitorización eléctrica con EEGa para la detección de crisis subclínicas podría mejorar el pronóstico de los niños. Los neonatos fueron aleatorizados para recibir tratamiento sólo para las crisis clínicas o recibir tratamiento para las crisis clínicas y subclínicas detectadas en el EEGa. Se observó una tendencia a la reducción de la duración de las crisis en el segundo grupo comparado con el primero. Una duración más prolongada de las crisis se asoció con mayor lesión cerebral en la RM craneal, lo que sugiere que el diagnóstico y tratamiento precoces de las crisis subclínicas y clínicas puede reducir la lesión cerebral. En neonatos con sepsis/meningitis, los hallazgos en el EEGa de un patrón continuo de bajo voltaje, la ausencia de ciclos sueño-vigilia y la presencia de crisis eléctricas también se asociaron a mal pronóstico neurológico [90].

A pesar de la *utilidad que tiene el EEGa para la detección de crisis en el periodo neonatal, no existen publicaciones en pacientes pediátricos al respecto*. En adultos un estudio [94] prospectivo observacional con 56 pacientes obtuvo peores resultados para la identificación de crisis epilépticas que los estudios en neonatos. Los trazados de EEGa fueron analizados por médicos de urgencias no expertos, que eran ciegos para el trazado de EEG y los datos clínicos de los pacientes. La S fue 40-60% con una E del 90%. El trazado de estatus epiléptico fue más difícil de reconocer al tratarse de un patrón continuo hipervoltado sin ascensos ni descensos bruscos de la actividad de base como se acostumbra a ver en las crisis epilépticas neonatales.

1.3. MARCADORES DE LESIÓN NEURONAL/GLIAL

Actualmente, los biomarcadores séricos (transaminasas, amilasa, lipasa, urea, creatinina, troponinas, CPK) se utilizan en la práctica clínica diaria para evaluar cuantitativamente y establecer el grado de lesión de prácticamente todos los órganos sistémicos a excepción del cerebro. Como se ha señalado anteriormente, conocer la gravedad y el pronóstico del paciente neurocrítico es difícil. Por este motivo desde los años 80 se han buscado marcadores de daño cerebral que sean lo suficientemente sensibles y específicos para reflejar la intensidad de la lesión, la evolución y el pronóstico neurológico del paciente. El estudio de estos biomarcadores ha resultado más complicado que en el resto de los órganos sistémicos, quizás por la complejidad del SNC con distintos tipos de células que se lesionan por diferentes mecanismos, así como por la presencia de la barrera hematoencefálica que limita la cantidad de marcadores que pueden ser detectados en suero.

Inicialmente se investigaron en LCR proteínas específicas cerebrales como la Enolasa Neuroespecífica (NSE), S-100 β , Proteína Ácida Fibrilar de la Glía (GFAP) y Proteína Básica de la Mielina (PBM) [95-104], en distintas enfermedades neurológicas; así se encontró elevación en el infarto cerebral de NSE [96, 99], S-100 β [96, 99, 100] y GFAP [100] como reflejo del daño neuronal y de la glía; incremento de la PBM en la esclerosis múltiple y en las enfermedades desmielinizantes [96, 101, 102]; elevación de GFAP en la siringomielia y demencia como Alzheimer [102]; y en niños con enfermedad metabólica incrementos de NSE y PBM, reflejando el daño neuronal y desmielinización secundarias, respectivamente [96].

Para una correcta interpretación de los valores de las proteínas en LCR hay que tener en cuenta que existe un incremento de las mismas con la edad [95, 97, 103, 104], y en pacientes con daño cerebral es muy importante el tiempo transcurrido desde que se inicia la lesión cerebral hasta que se realiza la punción lumbar. Otros factores que también pueden influir en los niveles de estas proteínas en LCR son: la distancia entre el área cerebral lesionada y los compartimentos donde se encuentra el LCR, la gravedad y la extensión de la lesión, la variabilidad regional de estas proteínas en el cerebro y la degradación de éstas por macrófagos o por proteinasas locales y en el LCR [97].

Además, no siempre es posible tener acceso a una muestra de esta localización, bien porque el paciente presenta inestabilidad hemodinámica, coagulopatía, hipertensión intracraneal sin drenaje ventricular externo o bien porque la punción lumbar se realiza en otros centros derivándose posteriormente al paciente a UCI. En otras ocasiones se obtiene una muestra inicial pero al tratarse de una prueba invasiva no es fácil el acceso a muestras sucesivas para monitorizar la evolución. Por estos motivos se ha estudiado la presencia de marcadores séricos que puedan detectarse de forma precoz, sucesivamente y que sean fácilmente medibles en test de laboratorio. Después de una lesión cerebral aguda, proteínas como NSE y S-100 β salen de las células cerebrales y por disrupción de la barrera hematoencefálica, pasan a la circulación sistémica, pudiéndose cuantificar en suero.

La medición de los niveles de estas proteínas, tanto en suero como en LCR podría ayudar a [95-98]:

- Determinar si la enfermedad subyacente tiene afectación sobre el SNC.
- Conocer qué tipo de células son las más afectadas (células neuronales o células de la glía).
- Valorar la gravedad del daño cerebral.
- Monitorizar los efectos del tratamiento y evaluar el pronóstico.

A continuación se realiza una revisión en la literatura sobre los estudios publicados acerca del valor sérico de S-100 β y NSE en pacientes con patología cerebral.

1.3.1. S-100 β

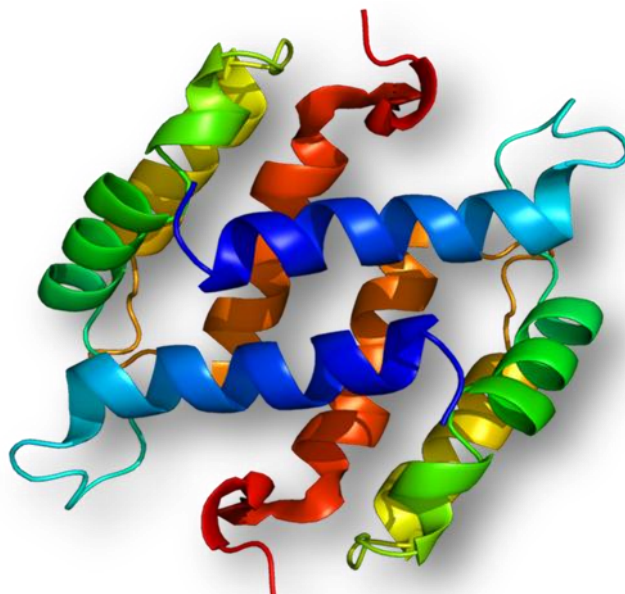
1.3.1.a. DEFINICIÓN

S-100 β es una proteína que forma parte de la familia S100 que se caracteriza por estar constituida por 25 proteínas ácidas diméricas de bajo peso molecular (10 a 20 kD), ser fijadoras de calcio y totalmente solubles (100%) en soluciones saturadas de Sulfato de amonio, propiedad que las denomina como S100. El calcio es un señalizador intracelular y extracelular ubicuo responsable del control de numerosos procesos

imprescindibles para la vida, como son el ciclo, diferenciación y proliferación celular, reorganización citoesquelética, metabolismo, neurotransmisión y diseminación metastásica, en los que interviene esta familia de proteínas [105].

Estas proteínas están constituidas por dos subunidades, α y β , que se combinan entre sí dando las isoformas $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$ y $\beta\beta$. La isoforma $\alpha\alpha$ se encuentra en el músculo esquelético, músculo cardiaco y riñón. La isoforma $\alpha\beta$ está en las células de la glía y la isoforma $\beta\beta$ (S-100 β) está presente en elevadas concentraciones en las células de la glía y células de Schwann (en el sistema nervioso periférico), y en muy bajas concentraciones en melanocitos, adipocitos y condrocitos [106, 107], (**Fig. 24**).

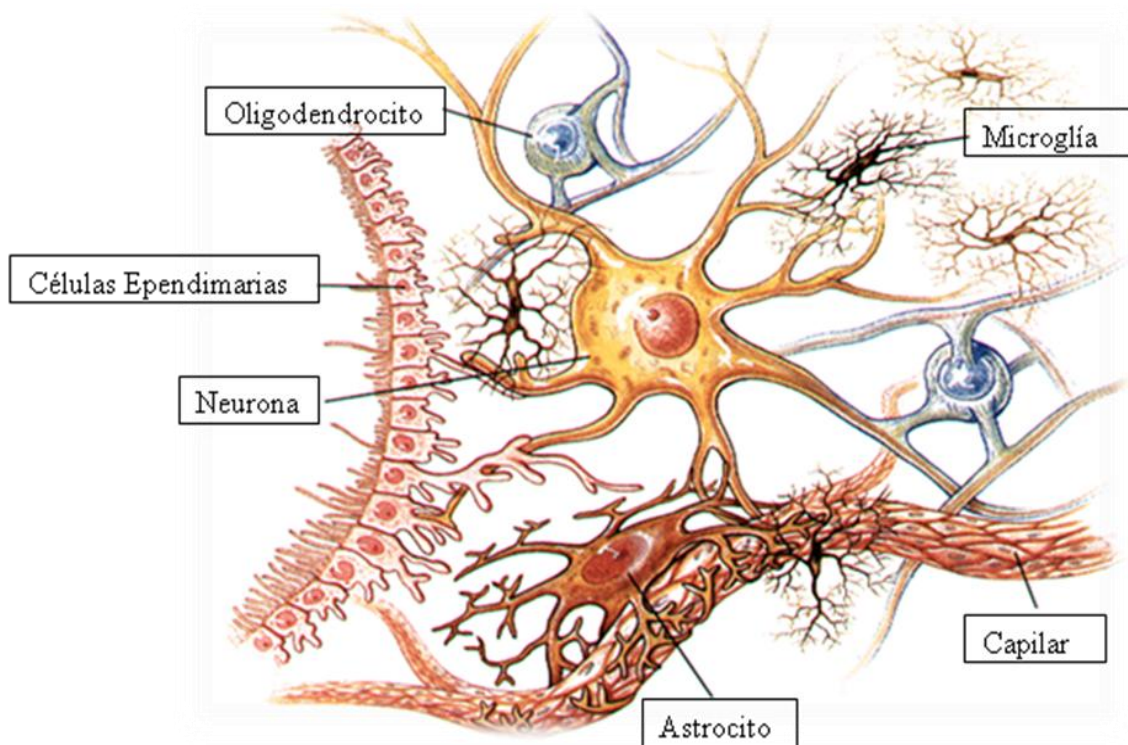
Fig. 24. Estructura de la proteína S-100 β .



Está constituida por dos polipéptidos iguales ($\beta\beta$) unidos por enlaces no covalentes.

Las células de la glía (astrocitos, oligodendrocitos, células ependimarias y microglía) actúan como sistema de sostén de las neuronas (**Fig. 25**) y mantienen la homeostasis cerebral desempeñando funciones en situaciones normales y reacciones frente a la lesión, como la inflamación, la reparación, el equilibrio hídrico y el metabolismo energético. Cuando se produce una lesión cerebral, estas células se activan a través de distintos procesos en los que está implicada la proteína S-100 β [108].

Fig. 25. Células de la glía actúan como sistema sostén de las neuronas.



La isoforma $\beta\beta$ (S-100 β), intracelularmente interviene en la homeostasis del calcio aumentando su concentración mediante la liberación de los almacenamientos intracelulares y/o incrementando la conductancia del calcio a través de la membrana celular. Está implicada en mecanismos dependientes de calcio y modula la compleja interacción neuronal-glial. Participa en la regulación del mecanismo energético y actúa como inhibidor de la fosforilación de distintas proteínas como el substrato de la Protein Kinasa C (PKC), la proteína Tau asociada a los microtúbulos y GFAP, siendo una forma de regular las vías de señalización en que participan estas proteínas [109, 110, 112]. S-100 β también actúa en el medio extracelular, aunque poco se sabe sobre el mecanismo de secreción y ejerce efectos tróficos o tóxicos dependiendo de su concentración. A bajas concentraciones (rango nanomolar) ejerce efectos neurotróficos y mitogénicos, interviniendo en los procesos de proliferación, diferenciación y regeneración neuronal y células de la glía [109, 111]. Estudios in vitro y experimentales en ratas han encontrado que niveles elevados (rango micromolar) estimulan la producción de citoquinas proinflamatorias e inducen apoptosis neuronal mediante un incremento del calcio intracelular [112, 114].

Su presencia en suero, orina y LCR se ha utilizado como marcador de lesión de las células de la glía y disrupción de la barrera hematoencefálica en distintas patologías que afectan al SNC [115]. Tiene una vida media de 60-120 minutos, siendo metabolizada por el riñón y excretada en la orina. El gen que la codifica se encuentra en el brazo largo del cromosoma 21 (21q22.3) y se sobreexpresa en pacientes con Síndrome de Down [116].

1.3.1.b. VALORES SÉRICOS DE REFERENCIA DE S-100 β

Los valores de S-100 β en controles sanos se pueden medir en muy bajas concentraciones por métodos sensibles como el radioinmunoensayo (RIA), ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), ensayo inmonorradiométrico (IRMA) o de quimioluminiscencia (CLIA), que presentan un límite inferior de detección $< 0,02 \mu\text{g/L}$. Gazzolo y col. [117] en una muestra de 1004 niños sanos encontraron valores más elevados durante el primer año de vida y entre los 9-10 años, con mayores cifras en niñas que en niños (mediana y rango): niños $0,8 \mu\text{g/L}$ ($0,44-1,49 \mu\text{g/L}$) y niñas $0,95 \mu\text{g/L}$ ($0,58-1,62 \mu\text{g/L}$). Estos dos períodos de la vida coinciden con picos de velocidad de crecimiento y estos autores hipotetizan que la presencia de S-100 β en tejido nervioso periférico podría estimular el crecimiento del tejido neuronal en esas fases del desarrollo. Sin embargo, otros investigadores han encontrado niveles inferiores, sin diferencias en cuanto al sexo. Spinella y col. [118], en una muestra de 136 niños sanos encontraron valores con una mediana $0,3 \mu\text{g/L}$ ($0,03-1,47 \mu\text{g/L}$), con concentraciones más elevadas en el primer año de la vida, con descenso posterior sin encontrar ningún pico en la adolescencia. En el trabajo de Nygaard y col. [103], el 95% de adultos sanos presentaban cifras $< 0,12 \mu\text{g/L}$, sin diferencias en cuanto a la edad y sexo. Anderson y col. [119] en una serie de 495 controles sanos, destacaron que el 97% de la muestra presentaba niveles $< 0,13 \mu\text{g/L}$ y Lins y col. [120], resultados similares con concentraciones $< 0,15 \mu\text{g/L}$ en el 95% de los pacientes sanos. Varios autores han señalado que *valores en suero $> 0,2 \mu\text{g/L}$* es un punto de corte apropiado *para diferenciar entre controles sanos y pacientes con lesión cerebral de diferente intensidad* [121-123].

1.3.1.c. UTILIDAD DE LOS VALORES SÉRICOS DE S-100 β EN UCI

▪ **Traumatismo craneoencefálico grave**

Actualmente, la exploración neurológica, la valoración en la SCG y los hallazgos en la TC craneal son los datos gold estándar para valorar la gravedad del TCE. Sin embargo, estas pruebas tienen limitaciones en predecir el pronóstico como es la infraestimación de la SCG debido a la sedoanalgesia que reciben los pacientes y la identificación en la TC craneal de la lesión axonal difusa. Debido a estas limitaciones, se han buscado pruebas complementarias para ayudar a establecer la gravedad y el pronóstico de los pacientes que sufren TCE, como es el EEG (comentado con anterioridad), doppler transcraneal, potenciales evocados somatosensoriales y las proteínas específicas del SNC [117].

En adultos son muchos los trabajos [121-136] realizados sobre la utilidad de S-100 β en el TCE grave, sin embargo, en niños son escasos los estudios sobre este tema [118, 137-143].

Diferentes estudios han encontrado que los valores en suero de S-100 β recogidos en el momento del ingreso se correlacionan con la SCG inicial [129,133] y los hallazgos radiológicos en la TC craneal [123, 125, 127, 129, 132, 133], hallándose concentraciones más elevadas en los pacientes con menor nivel de conciencia y lesiones cerebrales más extensas y graves como contusión, edema y lesión axonal difusa. S-100 β también ha resultado ser un buen marcador del pronóstico neurológico con concentraciones superiores en los pacientes con mala evolución o éxitus [118, 124-128, 130-138, 140-142]. Para relacionar el pronóstico del TCE con los niveles de S-100 β , hay autores que han analizado una sola muestra obtenida dentro de las primeras 24 horas de la lesión [118, 134, 141], otros la concentración máxima alcanzada en determinaciones sucesivas [138, 141] y para otros tiene mayor importancia la evolución cinética que siguen esos valores durante días sucesivos [140, 142]. Así Zurek y col. [142] encontraron que los pacientes con pronóstico neurológico desfavorable valorado por la Escala Pronóstica de Glasgow (GOS: Glasgow Outcome Scale) con una puntuación GOS 1-3, tuvieron concentraciones más elevadas de S-100 β al ingreso con descenso más lento que los que presentaron evolución favorable (GOS 4-5).

NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

En las **Tablas 2, 3** (pacientes adultos) y **Tabla 4** (pacientes pediátricos) se muestran diferentes estudios sobre la relación que muestran los valores de S-100 β en el TCE grave.

Tabla 2. Revisión en la literatura de los estudios que incluyen pacientes adultos con TCE grave y su relación con los valores séricos de S-100 β .

Autor	N	VARIABLES estudiadas	Relación
Romner y col., 2000 ¹²³	278	SCG TC craneal	r = 0,21 Patología intracraneal: valor 2,2 μ g/L (S 92% y E 66%)
Woertgen y col., 1997 ¹²⁴	30	GOS al alta	Buen Px: valor medio 1,6 μ g/L Mal Px: valor medio 4,9 μ g/L
Raabe y col., 1998 ¹²⁵	15	GOS (6 meses) TC craneal	Buen Px: valor medio 1,22 μ g/L Mal Px: valor medio 2,78 μ g/L Volumen de contusión
Rothoerl y col., 1998 ¹²⁶	30	GOS al alta	Buen Px: mediana 1,2 μ g/L Mal Px: mediana 4,9 μ g/L
Raabe y col., 1999 ¹²⁷	82	GOS (6 meses) TC craneal	28h: Valor > 2,5 μ g/L mal Px (S 44%, E 97%, VPP 94% y VPN 72%) Patología intracraneal
Woertgen y col., 1999 ¹²⁸	44	GOS (11 meses)	6h: Valor 2 μ g/L, punto de corte entre buen Px y mal Px (VPN 77% y VPP 87%)
Hermann y col., 2000 ¹²⁹	66	SCG TC craneal	r = - 0,39 Volumen de contusión
Woertgen y col., 2002 ¹³⁰	51	GOS (6 meses)	Buen Px: valor medio 1,6 μ g/L Mal Px: valor medio 4,9 μ g/L
Dimopoulou y col., 2003 ¹³¹	47	Muerte encefálica	Al ingreso: mediana 2,32 μ g/L en pacientes que presentaron muerte encefálica vs 1,04 μ g/L

N: número de pacientes; GOS: Glasgow Outcome Scale; SCG: Escala de Coma de Glasgow; Px: pronóstico; Mal Px: GOS = 1-3; Buen Px: GOS = 4-5; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; S: sensibilidad; E: especificidad; r = coeficiente de correlación de Spearman.

Tabla 3. Revisión en la literatura de los estudios que incluyen pacientes adultos con TCE grave y su relación con los valores séricos de S-100β.

Autor	N	VARIABLES estudiadas	Relación
Vos y col., 2004 ¹³²	85	TC craneal	r = 0,24
		ISS	r = 0,5
		GOS (6 meses)	Al ingreso: área bajo la curva ROC 0,67 para predecir mal Px, con punto de corte 1,13 µg/L (S 88% y E 43%, VPP 60%, VPN 79%)
Korfias y col., 2007 ¹³³	102	TC craneal	Marshall VI, valores mayores: mediana 2,5 µg/L
		Pupilas	Dilatación bilateral, mayores valores: mediana 3 µg/L
		SCG	r = - 0,331
		Mortalidad (1 mes)	Valor ≥ 2 µg/L, probabilidad de éxitus 3 veces mayor
Rainey y col., 2009 ¹³⁴	100	GOS (3meses)	24 h: área bajo la curva ROC 0,77 para predecir mal Px, con punto de corte 0,53 µg/L (S 82% y E 60%)
Chabok y col., 2012 ¹³⁵	28	GOS (3meses)	72h: pacientes con lesión axonal difusa y TC craneal normal, punto de corte 0,49 µg/L (S 88% y E 100%) para Mal Px
Petzold y col. 2002 ¹³⁶	23	Mortalidad	24h: 60 pg/ml (equivale a 0,06 µg/L) punto de corte para mortalidad (S100% y E 83%)
		PIC	Valores más altos en 36h, asociado a mayor PIC en 5°-6° día

N: número de pacientes; GOS: Glasgow Outcome Scale; SCG: Escala de Coma de Glasgow; Px: pronóstico; Mal Px: GOS = 1-3; Buen Px: GOS = 4-5; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; S: sensibilidad; E: especificidad; r = coeficiente de correlación de Spearman; Marshall VI: Escala de valoración de las lesiones intracraneales en la TC craneal, que corresponde a cualquier lesión > 25 ml no evacuable; ISS: Injury Severity Score; PIC: presión intracraneal.

Tabla 4. Revisión en la literatura de los estudios que incluyen niños con TCE grave y su relación con los valores séricos de S-100β.

Autor	N	Variables estudiadas	Relación
Spinella y col., 2003 ¹¹⁸	27	PCPC (6 meses)	12h: área bajo la curva ROC 0,94 para predecir mal Px, con punto de corte 2 µg/L (S 86% y E 95%)
Beers y col., 2007 ¹³⁷	30	GOS (6 meses)	iTCE peor Px que nTCE
		IQ (6 meses)	Tiempo en alcanzar el pico máximo se relaciona con IQ
Berger y col., 2007 ¹³⁸	45	GOS (3,6,12m)	El pico de S-100β se correlaciona mejor con el Px que la concentración inicial (r = 0,54 vs r = 0,51)
Piazza y col., 2007 ¹³⁹	4	GOS (6 meses)	No correlación
Berger y col., 2010 ¹⁴⁰	87	GOS (3 meses)	Mal Px cuando la trayectoria de S-100β es ascendente (E 100%, S 30%)
Lo y col., 2009 ¹⁴¹	28	GOS (6 meses)	24 h: área bajo la curva ROC 0,83 para predecir mal Px, con punto de corte > 0,05 µg/L (S 79% y E 75%). Combinación de S-100β > 0,04 µg/L y NSE > 10 µg/L, área bajo la curva ROC 0,97 para predecir mal Px (S 92% y E 100%)
Zurek y col., 2012 ¹⁴²	63	GOS (6 meses)	Al ingreso: valores más elevados se asociaron a peor Px. Éxito: mediana 1,6 µg/L (0,11-31,24)
Berger y col., 2005 ¹⁴³	30	SCG	No correlación
		nTCE vs iTCE	No diferencias

N: número de pacientes; GOS: Glasgow Outcome Scale; SCG: Escala de Coma de Glasgow; Px: pronóstico; S: sensibilidad; E: especificidad; PCPC: Pediatric Cerebral Performance Category scale; IQ: coeficiente de inteligencia. nTCE: fortuito; iTCE: infligido, maltrato; r = coeficiente de correlación de Spearman.

Los pacientes politraumatizados pueden presentar aumento de S-100 β procedente de fuentes extracraneales como el músculo o la fractura de huesos largos, sin embargo la elevación suele ser leve y transitoria, asociada también al ascenso de CPK, volviendo a niveles normales dentro de las primeras 24 horas de la lesión. Así la elevación de S-100 β por encima de valores normales más allá de las 24 horas o el aumento conjunto de otras proteínas específicas de daño cerebral como GFAP (que no tiene fuentes extracerebrales) refleja lesión en el SNC [119]. Savola y col. [122] evaluaron como contribuyen los traumatismos extracraneales en la elevación de S-100 β en suero, para lo que estudiaron pacientes adultos con TCE y lesiones extracraneales asociadas (54) y pacientes con lesiones sólo extracraneales (155). Determinaron los niveles de S-100 β a las 6 horas del traumatismo y lo relacionaron con la exploración neurológica, los hallazgos en la TC craneal, la localización y gravedad de las lesiones extracraneales. Encontraron que las lesiones extracraneales sin TCE podían elevar S-100 β (mediana 0,07 μ g/L en las lesiones leves y 0,35 μ g/L en las lesiones más graves) sin embargo las cifras de S-100 β en los pacientes con TCE fueron muy superiores (0,17 μ g/L en TCE leve y 1,27 μ g/L en el TCE moderado-grave). Sólo el 4% de los pacientes con lesiones extracraneales tuvieron valores > 0,5 μ g/L frente al 67% de los pacientes con TCE moderado-grave. Concentraciones normales de S-100 β en pacientes con TCE fueron predictores de buen pronóstico neurológico.

Los diferentes estudios en niños y adultos, señalan que los niveles de S-100 β en los pacientes que han sufrido TCE moderado-grave, se relacionan bien con los hallazgos en la TC craneal y el pronóstico neurológico, siendo importantes no sólo los valores al ingreso o las concentraciones máximas alcanzadas durante los primeros 2-3 días que siguen a la lesión sino la trayectoria de los mismos sirviendo como marcador de evolución y monitorización del tratamiento. La vida media S-100 β es de una hora, de modo que algunos autores [136, 138, 140, 144] han planteado que la aparición de un nuevo pico tras un descenso inicial o un aumento progresivo de S-100 β debería hacer sospechar lesión cerebral secundaria. Los mecanismos que producen ésta lesión actúan inicialmente a nivel celular antes de que se puedan monitorizar cambios en la presión intracraneal, en la exploración física o en las técnicas de neuroimagen. Un marcador fiable y precoz de la lesión citotóxica podría ayudar a iniciar un tratamiento adecuado

antes de que se produjeran los cambios fisiológicos objetivables en las pruebas complementarias.

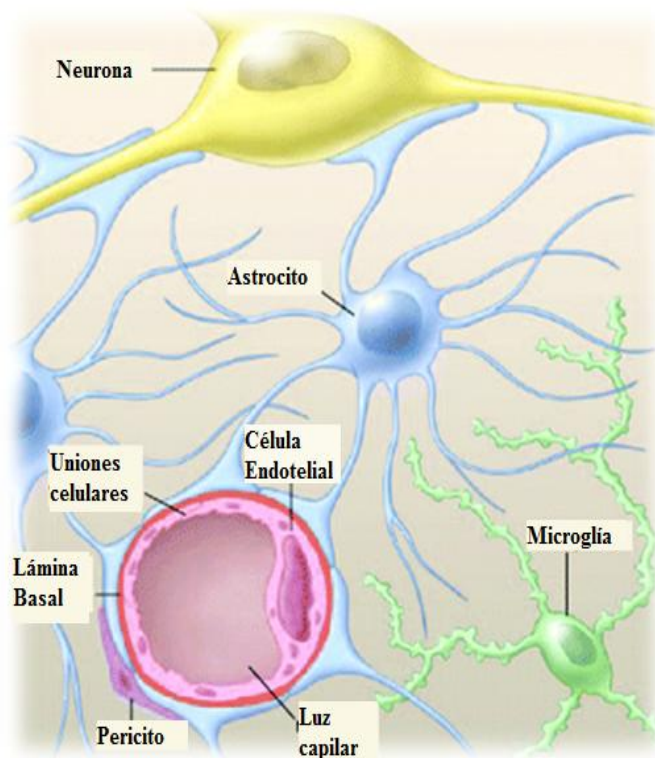
Según las publicaciones, las concentraciones séricas de S-100 β en pacientes que han sufrido TCE grave y presentan buen pronóstico neurológico son variables (0,5-1,6 $\mu\text{g/L}$) pero inferiores a las cifras de los pacientes con evolución desfavorable (1,13 - 6 $\mu\text{g/L}$). Niveles séricos de S100 β > 2-2,5 $\mu\text{g/L}$ [118, 127, 128] a las 24 horas del TCE grave presentaron una S y E elevadas para predecir mala evolución. Así como altas concentraciones séricas de S-100 β se asocian a pronóstico neurológico desfavorable, cifras normales en las primeras horas de un TCE podrían excluir lesión cerebral con elevada precisión [123].

▪ **Infarto cerebral isquémico**

En el infarto cerebral el área lesionada se relaciona con el déficit neurológico, especialmente en pacientes con afectación de la circulación anterior [145]. Los infartos completos en esta localización cerebral provocan aumento de S-100 β mientras que los infartos lacunares o de pequeño tamaño apenas producen su ascenso [146-149].

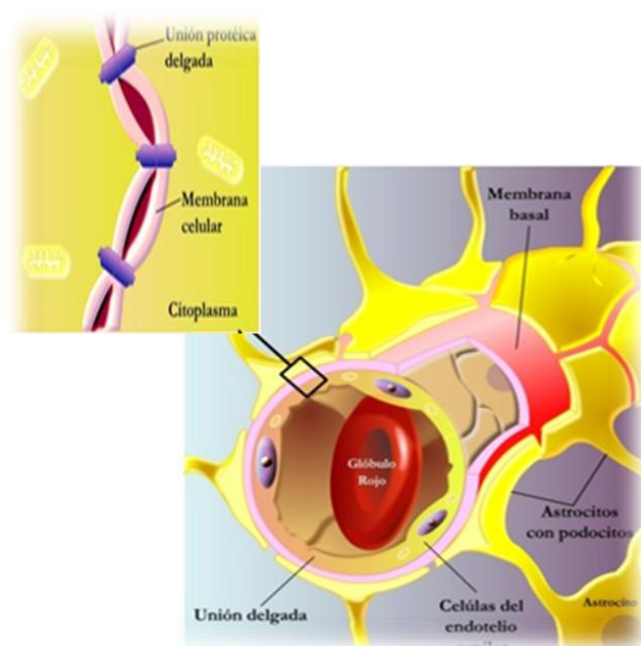
La elevación de S-100 β comienza en las primeras horas tras el infarto con un aumento progresivo hasta el tercer día en que se alcanzan los máximos valores (pico). El ascenso inicial corresponde a la activación de los astrocitos como respuesta a la isquemia en la zona peri-infarto donde la perfusión cerebral continua y la disrupción de la barrera hematoencefálica permite el paso de esta proteína a la circulación sistémica (**Fig. 26 y 27**). Los valores más altos de S-100 β en la zona central del infarto probablemente no se detecten en suero debido a una ausencia de perfusión en esas regiones. El pico alcanzado se piensa que es debido a la máxima activación de los astrocitos en la zona peri-infarto el tercer día después de la lesión [150, 151, 152].

Fig. 26. Unión neurovascular representada por la neurona, el astrocito y el endotelio.



La neurona, el astrocito y el endotelio guardan una estrecha relación entre ellos, de modo que durante la isquemia cerebral se produce una respuesta inflamatoria desencadenada por las neuronas y las células de la glía, con complejos mecanismos en los que participa el calcio para la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato y de sustancias oxidantes como el óxido nítrico que agravan el daño cerebral.

Fig.27. Barrera hematoencefálica



La presencia de citoquinas inflamatorias estimula la producción de metaloproteasas por las células de la microglía y los astrocitos. Éstas son enzimas encargadas de degradar las proteínas de la matriz extracelular como el colágeno y aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica que condiciona la aparición de edema vascular y permite el paso de S-100 β a la circulación sistémica.

Varios estudios en adultos han encontrado que las concentraciones de S-100 β en suero se elevan de forma proporcional al volumen del área infartada y sus valores se relacionan con el pronóstico neurológico [146-148, 153-156].

Una revisión actual [149] sobre la asociación de los niveles séricos de S-100 β y NSE con respecto al volumen del área lesionada ha señalado que el área bajo la curva de las concentraciones de estas proteínas a lo largo del tiempo se correlaciona mejor con el volumen del área infartada ($r = 0,85$ y $r = 0,65$, respectivamente) que los valores máximos ($r = 0,65$ y $r = 0,45$, respectivamente) o concentraciones medidas dentro de las primeras 24 horas del infarto ($r = 0,58$ y $r = 0,27$, respectivamente), obteniendo mejores resultados para S-100 β . Cuando se toman muestras aisladas, a partir de las 48 horas del establecimiento de la lesión los niveles de S-100 β se relacionan mejor ($r = 0,9$) con el volumen del área infartada que en cualquier otro momento.

▪ **Infección del sistema nervioso central**

En las infecciones del SNC, la evolución clínica y el pronóstico dependen del daño neuronal y glial. Las infecciones graves a este nivel producen la activación de las células de la glía mediante la cascada de inflamación con la consiguiente producción y secreción al medio extracelular de altas concentraciones de S-100 β ejerciendo efecto neurotóxico [157].

Son escasos los estudios que analizan el papel que juegan estas proteínas en pacientes con infección del SNC, sobre todo en pacientes pediátricos. Estudios en adultos [120, 158, 159] han encontrado que las concentraciones séricas de S-100 β son mayores en la encefalitis, principalmente la herpética, que en la meningitis de cualquier etiología. En la meningitis bacteriana los valores son superiores que en la meningitis viral así como en aquellos pacientes con lesiones focales en las pruebas de imagen cerebral y hallazgos patológicos en el EEG.

Lins y col. [120] estudiaron los niveles de S-100 β y NSE en suero y LCR en 32 adultos con infección del SNC (11 meningitis bacteria, 13 meningitis viral y 8 neuroborreliosis) y los compararon con 13 controles sanos. Los valores de S-100 β tanto en LCR como en suero fueron superiores en los pacientes con meningitis bacteriana

comparando con los controles, meningitis viral y neuroborreliosis, presentando descenso progresivo tras iniciar tratamiento específico. Las concentraciones de S-100 β se relacionaron con la SCG al ingreso, proteinorraquia, cifras de leucocitos y ácido láctico en la primera punción lumbar. Sólo el 36% de los pacientes con meningitis bacteriana presentó cifras por encima de la normalidad ($> 0,15 \mu\text{g/L}$) que se encontraron en los pacientes con lesiones focales en las pruebas de imagen y hallazgos patológicos en el EEG. Los valores séricos de S-100 β en los pacientes con meningitis viral y neuroborreliosis no mostraron diferencias con respecto a los controles. Ningún paciente con infección del SNC presentó niveles de NSE superiores a los controles.

Undén y col. [158] analizaron las concentraciones séricas de S-100 β en 33 pacientes adultos con infección del SNC, encontrando que aquellos con encefalitis tuvieron los niveles más altos (mediana $0,58 \mu\text{g/L}$), seguido de los pacientes con meningitis bacteriana y viral. El porcentaje de pacientes con meningitis bacteriana que presentó concentraciones por encima de las cifras normales fue superior al porcentaje de pacientes con meningitis viral (73% vs 7%). Studahl y col. [159], en 17 pacientes adultos con encefalitis herpética hallaron mayores niveles que en los controles sanos (mediana $0,35$ vs $0,054 \mu\text{g/L}$). El 65% de los pacientes con encefalitis herpética tuvo valores por encima de lo normal. No se encontró asociación entre las cifras séricas de S-100 β y el pronóstico neurológico a los 6 meses.

Estudios pediátricos que analizan los niveles de S-100 β en LCR [160-162] han encontrado cifras más altas en niños con meningitis bacteriana que presentaron complicaciones, señalándolo como marcador pronóstico. Gazzolo y col. [160] determinaron la concentración de S-100 β en LCR en 44 neonatos (RNT sin patología neurológica ni perinatal previa) con meningitis bacteriana y los compararon con los valores en LCR de pacientes sanos. Las concentraciones de S-100 β fueron superiores en los niños con meningitis ($1,34 \mu\text{g/L}$ vs $0,16 \mu\text{g/L}$) y en los que desarrollaron complicaciones (ventriculitis y/o alteraciones parenquimatosas). Un punto de corte S-100 $\beta > 1 \mu\text{g/L}$ en LCR fue predictor del desarrollo de complicaciones (S 91% y E 82%).

Spinella y col. [161] compararon los niveles de S-100 β en LCR en niños con meningitis (10 meningitis bacteriana y 20 meningitis viral) frente a controles sanos

(107), encontrando diferencias significativas entre los tres grupos (niños sanos 0,71 $\mu\text{g/L}$ vs meningitis viral 1 $\mu\text{g/L}$ vs meningitis bacteriana 1,6 $\mu\text{g/L}$). Las cifras de S-100 β se relacionaron con la concentración de proteínas y glucosa en LCR (ésta última próxima a alcanzar la significación estadística). La hiperproteorraquia y la hipoglucorraquia se han asociado a mortalidad y mal pronóstico neurológico en pacientes con meningitis, de tal manera que estos autores hipotetizaron que el valor de S-100 β en el LCR podría ser predictor pronóstico de los pacientes con meningitis. Tres niños con los niveles más elevados (10,6 $\mu\text{g/L}$, 3 $\mu\text{g/L}$ y 3,3 $\mu\text{g/L}$) desarrollaron sordera neurosensorial.

Hamed y col. [162] estudiaron la concentración de S-100 β en suero y LCR de 40 niños con meningitis bacteriana y los compararon con la concentración sérica de 20 niños sanos. Encontraron una correlación positiva entre los valores séricos de S-100 β y la puntuación en la SCG al ingreso ($r = 0,6$). Hubo diferencias significativas entre los valores séricos de los niños sanos y con meningitis (mediana 0,13 vs 0,22 $\mu\text{g/L}$) así como entre los niños con complicaciones neurológicas y los que evolucionaron favorablemente (mediana 0,24 vs 0,15 $\mu\text{g/L}$). La relación S-100 β LCR/suero fue mayor en los niños que presentaron complicaciones neurológicas, sugiriendo una mayor producción intratecal de esta proteína como consecuencia del daño o activación de los astrocitos en respuesta a la infección.

▪ **Encefalopatía hipóxico isquémica**

Determinar el pronóstico neurológico de los pacientes que han recuperado la circulación espontánea tras la parada cardiorrespiratoria es difícil; para ello se emplean los datos obtenidos del flujo sanguíneo cerebral mediante el doppler transcraneal, pruebas electrofisiológicas (EEG, potenciales somatosensoriales, potenciales auditivos de tronco), el tamaño-reactividad pupilar y pruebas de imagen cerebral (principalmente la RM cerebral a partir de las 48 horas). La aplicación de estas pruebas complementarias en ocasiones resulta arduo por la necesidad de personal médico experto para realizar pruebas de neurofisiología o la complejidad de un traslado laborioso del paciente crítico con soporte inotrópico y ventilación mecánica, para realizar técnicas de neuroimagen o la limitación de la exploración física en un paciente que se encuentra sedoanalgesiado y con relajantes musculares. Por este motivo también se han estudiado en este ámbito

proteínas específicas de daño cerebral, más fácilmente aplicables, que ayuden predecir la evolución de estos pacientes [163-165].

Una revisión actual [166] que incluye 24 trabajos sobre la utilidad de S-100 β y NSE como predictores del pronóstico neurológico tras parada cardiaca en pacientes adultos encontró que valores séricos elevados de S-100 β ($> 1,2 \mu\text{g/L}$) en el día 2 (entre 24-48 horas posteriores a la parada) eran predictores de mortalidad (E 100% y S 45%) siendo mejor marcador que NSE (punto de corte $>24 \mu\text{g/L}$, con E 86% y S 60%) [167]. Al analizar los niveles séricos de estas proteínas para valorar la persistencia del coma, las concentraciones elevadas de S-100 β (a las 24 horas, punto de corte $> 0,7 \mu\text{g/L}$ con E 88% y S 100%) [168, 169] obtuvieron mejores resultados que NSE (en el día 2, punto de corte $> 33 \mu\text{g/L}$ con E 100% y S 63%) [170]. Para predecir la recuperación funcional con independencia para las actividades de la vida diaria S-100 β ($<0,2 \mu\text{g/L}$ entre las 24-48h con E 100% y S 67%) [171] también fue mejor predictor que NSE ($< 25 \mu\text{g/L}$ a las 48 horas con E 100%, S 48%) [172]. Estos autores [166] hipotetizaron que S-100 β actuaría como marcador precoz y mediador inflamatorio tras la hipoxia cerebral induciendo muerte neuronal mientras que los niveles elevados NSE serían consecuencia de ese daño cerebral, al igual que los cambios en la exploración física y el resultado de las pruebas neurofisiológicas y de neuroimagen. Una de las principales limitaciones que encuentra esta revisión a la hora de analizar el valor predictivo de estas proteínas es la ausencia de uniformidad de los trabajos en los tiempos de recogida de las muestras y la forma de valorar el pronóstico, centrándose unos trabajos en la mortalidad, otros en la persistencia del coma y otros en la recuperación funcional para las actividades diarias, siendo necesario un estudio multicéntrico y prospectivo con criterios uniformes.

En niños, son limitadas las publicaciones sobre este tema. Topjian y col. [173] analizaron el valor pronóstico de S-100 β y de NSE en 35 niños que habían sufrido parada cardiaca. Niveles elevados de S-100 β no se asociaron a la evolución neurológica pero si a mortalidad (concentraciones $> 2,5 \mu\text{g/L}$ a partir de las 48 horas de la parada tuvieron S 25%, E 94%, VPP 66% y VPN 72% para predecir mortalidad). Sin embargo valores elevados de NSE a las 48 horas de la parada fueron predictores de pronóstico neurológico desfavorable (niveles $> 51 \mu\text{g/L}$, S 50%, E 100%, VPP 100%, VPN 70%). Además los pacientes con mala evolución mantuvieron cifras elevadas de NSE a lo

largo de los días frente al descenso progresivo de los que tuvieron un pronóstico favorable.

En el periodo neonatal, además de la información aportada por el EEGa (comentado con anterioridad) para establecer la gravedad de la encefalopatía y la evolución neurológica, las proteínas específicas de daño cerebral también tienen utilidad en este grupo de edad para ayudar al diagnóstico de EHI y predecir el pronóstico [174]. Gazzolo y col. [175] encontraron en orina concentraciones de S-100 β superiores en los neonatos con EHI moderada-grave frente a los niños con EHI leve o sanos, sin encontrar diferencias entre estos últimos. Cifras urinarias > 0,4 μ g/L en la primera micción fueron predictores de EHI moderada-grave (S 91%, E 94%, VPP 80% y VPN 98%). Qian y col. [176] señalaron que los valores de S-100 β en sangre de cordón fueron superiores en los neonatos con EHI (1,98 μ g/L) frente a los niños sanos (1,05 μ g/L). Valores > 2 μ g/L tuvieron una S 86% y E 88% para predecir EHI moderada-grave.

La hipotermia terapéutica (temperatura central 33-34°C) ha demostrado mejorar el pronóstico neurológico en pacientes adultos tras parada cardiaca por fibrilación ventricular [177, 178] y en neonatos con encefalopatía moderada-grave [79, 80]. Para estudiar el efecto que la hipotermia terapéutica tiene sobre los marcadores de daño cerebral, Tiainen y col. [179] analizaron los niveles de S-100 β y NSE en 70 adultos que habían sufrido parada cardiaca, aleatorizados para recibir hipotermia durante 24 horas o normotermia. Los pacientes tratados con hipotermia tuvieron cifras inferiores de NSE, sin modificarse los niveles de S-100 β . Se observó un descenso en las concentraciones de NSE desde las 24h a las 48h en la mayoría de los pacientes sometidos a hipotermia, lo que se asoció con buen pronóstico neurológico a los 6 meses. En este grupo de pacientes un punto de corte en los valores de NSE \geq 26 μ g/L a las 36 horas de la parada, se asoció a pronóstico neurológico desfavorable (E 96% y S 30%) frente a unos niveles de ENS \geq 12,6 μ g/L en el mismo momento en el grupo de normotermia (E 100% y S 63%).

Rundgren y col. [180] en 100 adultos sometidos a hipotermia, encontraron que cifras de S-100 β > 0,5 μ g/L (E 96% y S62%) a las 24 horas y NSE > 28 μ g/L (E 100% y S 67%) a las 48 horas, se asociaron con mal pronóstico neurológico. Hachimi-Idrissi

y col. [181] publicaron que la hipotermia moderada reducía las concentraciones de S-100 β durante las primeras 24 horas de la parada al demostrar un descenso significativo de los valores de esta proteína en el grupo de hipotermia con respecto al de normotermia. Los pacientes sometidos a esta terapia presentaron mejor pronóstico neurológico. Un modelo animal de parada cardiaca en ratas [182] mostró que la hipotermia leve atenuaba la liberación de neurotransmisores excitatorios y la activación-proliferación de los astrocitos, que son los responsables de la liberación de la proteína S-100 β . Esta proteína da lugar a la activación de la óxido nítrico sintetasa, con la consiguiente liberación de óxido nítrico y la inducción de apoptosis [183]. El descenso de S-100 β podría ser un reflejo del efecto neuroprotector de la hipotermia terapéutica.

1.3.2. ENOLASA NEURO-ESPECÍFICA (NSE)

1.3.2.a. DEFINICIÓN

La NSE pertenece a la familia de las enolasas, enzimas que se encuentran en todos los tejidos del cuerpo y que intervienen en la reacción de glucólisis en el paso de 2-fofo-D-glicerato al fosfoenolpiruvato, molécula con alto contenido energético (**Fig. 28 y 29**).

Fig. 28. Reacción de glucólisis en la que interviene el enzima enolasa.

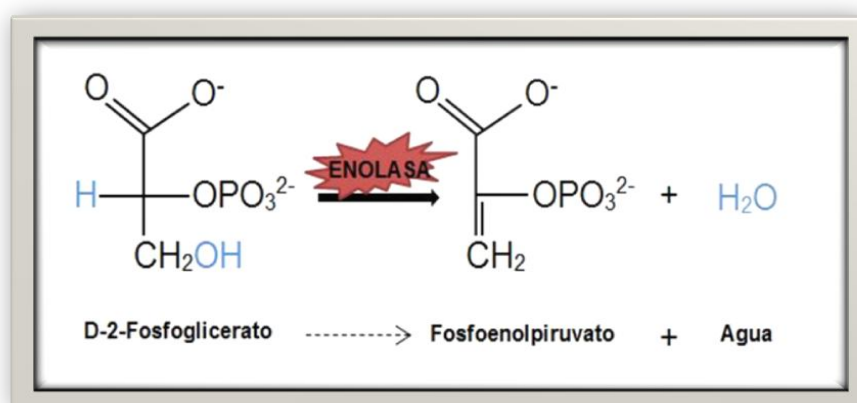
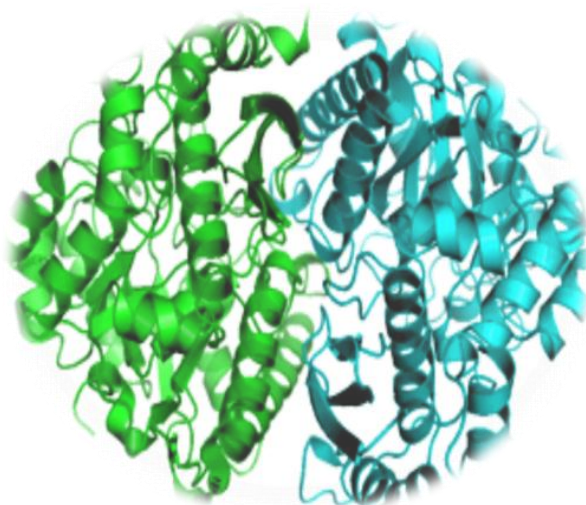


Fig. 29. Estructura del enzima enolasa.



La enolasa tiene tres subunidades, α , β , γ , codificadas por genes diferentes. Estas subunidades se combinan entre sí de 2 en 2, dando lugar a 5 isoenzimas: $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\alpha\gamma$, $\beta\beta$ y $\gamma\gamma$. Las subunidades se orientan de forma antiparalela y se estabilizan mediante enlaces de hidrógeno.

Enolasa 1 ($\alpha\alpha$) está presente en el hígado, riñón, bazo y tejido adiposo. Enolasa 3 ($\beta\beta$) se encuentra en el músculo y Enolasa 2 ($\gamma\gamma$) en las neuronas, tejido nervioso periférico, tejido neuroendocrino y en bajas concentraciones en las plaquetas y eritrocitos [184].

NSE es la isoenzima $\gamma\gamma$ de la enolasa, con un peso molecular 78 KDa, localizada dentro del citoplasma de las neuronas e interviene en el incremento del ión cloro tras la activación neuronal. Su presencia en suero y LCR se ha utilizado como marcador de daño neuronal en diferentes patologías de SNC y en el seguimiento de tumores de origen neuroectodérmico como el neuroblastoma [185, 186].

1.3.2.b. VALORES SÉRICOS DE REFERENCIA DE NSE

En suero, los valores *en pacientes sin patología neurológica son* $< 15 \mu\text{g/L}$, sin verse afectados por el sexo o la edad, con una vida media mayor de 20 horas [104, 106, 187]. Suzuki y col. [187] encontraron valores de NSE $13.2 \pm 3 \mu\text{g/L}$ en niños sanos.

1.3.2.c. UTILIDAD DE LOS VALORES SÉRICOS DE NSE EN UCI

- **Traumatismo craneoencefálico grave**

Varios trabajos han estudiado la relación existente entre las concentraciones en suero de NSE y la SCG al ingreso con distintos resultados; mientras que algunos autores encuentran una fuerte correlación [129, 188, 189,193], en otros trabajos ésta es débil o inexistente [132, 143, 190]. Estas diferencias podrían ser debidas a que la puntuación en la SCG con frecuencia se infraestima en pacientes sedoanalgesiadados y sometidos a ventilación mecánica. También se ha publicado una correlación débil entre los niveles de NSE y el volumen de la contusión cerebral en la TC craneal [129, 132, 193] así como con la presión intracraneal [124]. Sin embargo, podría ser buen indicador de la extensión del daño neuronal y marcador de pronóstico final ya que los pacientes que presentaron graves secuelas neurológicas o fallecieron tuvieron cifras más elevadas ($> 21 \mu\text{g/L}$ dentro de las primeras 24 horas) [132, 141, 193] y con una trayectoria ascendente de las concentraciones de NSE [132, 135, 137, 138, 140, 142, 190]. **Tablas 5 y 6.**

Tabla 5. Revisión en la literatura de las publicaciones que incluyen pacientes adultos con TCE grave y su relación con los valores séricos de NSE.

Autor	N	Variables estudiadas	Relación
Woertgen y col., 1997 ¹²⁴	30	GOS al alta	No correlación
		PIC	No correlación
Raabe y col., 1999 ¹²⁷	82	GOS (6 meses)	No correlación
Hermann y col., 2000 ¹²⁹	66	SCG	r = - 0,59
		TC craneal	Volumen de la contusión
Vos y col., 2004 ¹³²	85	SCG	r = - 0,21
		TC craneal	Volumen de la contusión (r = 0,3)
		ISS	r = 0,36
		GOS (6 meses)	Al ingreso, área bajo la curva ROC 0,78 para predecir mal Px, con punto de corte 21,7 µg/L (S 80%, E 55%, VPP 64%, VPN 73%)
Chabok y col., 2012 ¹³⁵	28	GOS (3meses)	Pacientes con lesión axonal difusa y TC craneal normal, a las 72h: 51 µg /L punto de corte para éxitus (S 100% y E 100%).
Ergün y col., 1998 ¹⁸⁸	62	SCG	r = - 0,5
Hermann y col., 1999 ¹⁸⁹	69	SCG	r = - 0,73
McKeating y col., 1998 ¹⁹⁰	22	SCG	No correlación
		GOS (6meses)	Correlación positiva
Raabe y col., 1998 ¹⁹¹	44	TC craneal	No correlación
		GOS (6meses)	Correlación positiva

N: número de pacientes; GOS: Glasgow Outcome Scale; PIC: presión intracraneal; SCG: Escala de Coma de Glasgow; Px: pronóstico; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; ISS: Injury Severity Score; r = coeficiente de correlación de Spearman.

Tabla 6. Revisión en la literatura de las publicaciones que incluyen niños con TCE grave y su relación con los valores séricos de NSE.

Autor	N	Variables estudiadas	Relación
Beers y col., 2007 ¹³⁷	30	GOS (6 meses) IQ (6 meses)	Valores iniciales, pico máximo y el tiempo hasta alcanzar valores normales, se asociaron al Px e IQ
Berger y col., 2007 ¹³⁸	45	GOS (3, 6, 12 meses)	El pico (29 µg/L) se correlaciona mejor con el Px que la concentración inicial Nº horas que permanece elevado por encima de valores normales es lo que mejor se correlaciona con el Px a 3 m (r = 0,47)
Berger y col., 2010 ¹⁴⁰	100	GOS (3 meses)	Mal Px cuando la trayectoria es ascendente (E 98 %, S 47%)
Lo y col., 2009 ¹⁴¹	28	GOS (6 meses)	24h: área bajo la curva ROC 0,83 para predecir mal Px, con punto de corte 25 µg/L (S 83%, E 75%)
Zurek y col., 2012 ¹⁴²	63	GOS (6 meses)	Valores mantenidos elevados 48 horas se asociaron a éxitus, con mediana 62 µg/L Sobrevivieron los que tuvieron trayectoria descendente desde el principio
Berger 2005 ¹⁴³	30	SCG nTCE vs iTCE	No correlación No diferencias
Bandyopadhyay y col., 2005 ¹⁹³	4	SCG TC craneal GOS al alta	Correlación inversa Área bajo la curva ROC = 0,66 para predecir TC patológico, con punto de corte 15µg/L. 24h: área bajo la curva ROC 0,83 para predecir mal Px, con punto de corte 21,2 µg/L (S 86%, E 74%)

N: número de pacientes; GOS: Glasgow Outcome Scale; SCG: Escala de Coma de Glasgow; Px: pronóstico; S: sensibilidad; E: especificidad; IQ: coeficiente de inteligencia. nTCE: fortuito; iTCE: inflijido, maltrato; r = coeficiente de correlación de Spearman.

En el estudio de Berger y col. [138] se encontró que los valores máximos de NSE se correlacionaban mejor que las concentraciones iniciales con el pronóstico de los pacientes, insistiendo en la importancia de obtener muestras sucesivas a lo largo de los días. Los autores hipotetizaron que los niveles iniciales representarían la gravedad de la lesión primaria con la muerte celular inmediata acompañante y sin embargo, el pico podría representar la muerte celular que ocurre como parte de la lesión secundaria, siendo ésta la que mejor se relaciona con el pronóstico final. En el trabajo de Zurek y col. [142] los pacientes que fallecieron presentaron una trayectoria ascendente con elevación de los niveles de NSE durante los dos primeros días, a diferencia de los que sobrevivieron que presentaron un descenso progresivo desde el ingreso.

Fridriksson y col. [192] realizaron un estudio prospectivo en 49 niños con TCE, la mayoría leve-moderado, que acudieron a un servicio de urgencias dentro de las primeras 24 horas tras el trauma. Dividieron a los pacientes en dos grupos, en función de si presentaban o no lesión intracraneal. Tuvieron hallazgos patológicos en la TC craneal 22/49 (45%) pacientes. La mediana en la puntuación de SCG en los pacientes con lesión intracraneal fue inferior que los pacientes con TC normal (12 vs 14). Los valores en suero de NSE recogidos dentro de las primeras 10 horas fueron significativamente mayores en los niños con TC craneal patológico ($26,7 \pm 21,4 \mu\text{g/L}$ vs $17,7 \pm 7,8 \mu\text{g/L}$) y en niños con SCG < 12 ($36,6 \mu\text{g/L}$ vs $18,4 \mu\text{g/L}$). Valores $\geq 15,3 \mu\text{g/L}$ fueron predictores de lesión intracraneal (S 77%, E 52% y VPN 74 %).

Distintos autores han encontrado patrones diferentes de NSE y S-100 β en función de las lesiones cerebrales [129, 194]. Hermann y col. [129] en 66 adultos con TCE grave dividieron los hallazgos del TC craneal en tres grupos: contusión cortical, lesión axonal difusa y signos de hipertensión intracraneal sin lesiones focales. Los pacientes con contusión cortical tuvieron la concentración máxima de NSE al ingreso y de S-100 β a las 24-48 horas del TCE. En pacientes con lesión axonal difusa e hipertensión intracraneal sin lesiones focales las concentraciones máximas de ambas proteínas se alcanzaron el tercer día tras el TCE.

A la vista de los distintos estudios realizados sobre marcadores séricos de daño cerebral en TCE grave, a pesar de que es difícil compararlos porque no existe

uniformidad en la metodología, se puede observar que S-100 β es mejor marcador que NSE para predecir lesión cerebral con un alto VPN cuando sus concentraciones no se elevan por encima del límite superior de la normalidad y es más específico para valorar el pronóstico neurológico (*Tabla 7*).

Tabla 7. Asociación entre los valores séricos de S-100 β y NSE con el pronóstico neurológico a largo plazo en pacientes con TCE grave.

	Autor	Tiempo	Área bajo la curva ROC	Punto de corte ($\mu\text{g/L}$)	S	E
NSE	Vos y col., 2004 ¹³²	Ingreso	0,78	21,7	80	55
	Lo y col., 2009 ¹⁴¹	24 h	0,83	25	83	75
	Bandyopadhyay y col., 2005 ¹⁹³	24 h	0,83	21,2	86	74
S-100β	Spinella y col., 2003 ¹¹⁸	12 h	0,94	2	86	95
	Raabe y col., 1999 ¹²⁷	28 h	No aporta	2,5	44	97
	Woertgen y col., 1999 ¹²⁸	6 h	No aporta	2	No aporta	
	Vos y col., 2004 ¹³²	Ingreso	0,67	1,13	88	43
	Rainey y col., 2009 ¹³⁴	24 h	0,77	0,53	82	60
	Lo y col., 2009 ¹⁴¹	24 h	0,83	0,05	97	75

Tiempo: momento en que se recoge la muestra de suero; S: sensibilidad, E: especificidad; h: horas.

▪ Infarto cerebral isquémico

Como se ha señalado con anterioridad en una revisión reciente [149] sobre la correlación de los valores séricos de las proteínas NSE y S-100 β , y el volumen del área cerebral infartada en la circulación anterior, se ha encontrado que el área bajo la curva de los niveles sucesivos de NSE se correlaciona mejor (r 0,65) que el valor máximo alcanzado (r 0,46) o la concentración dentro de las primeras 24 horas del infarto (r 0,27), aunque con peores resultados que para S-100 β . En pacientes pediátricos no existen estudios al respecto.

- **Infección del sistema nervioso central**

Son muy limitados los estudios que han analizado las concentraciones de NSE en las infecciones del SNC. Lins y col. [120] estudiaron los valores de S-100 β y NSE en suero y LCR en 32 adultos con infección del SNC (11 meningitis bacteria, 13 meningitis viral y 8 neuroborreliosis) y los compararon con 13 controles sanos. Los niveles de S-100 β tanto en LCR como en suero fueron superiores en los pacientes con meningitis bacteriana comparado con los controles, meningitis viral y neuroborreliosis, así como en los pacientes con lesiones focales en las pruebas de imagen y hallazgos patológicos en el EEG. Sin embargo no hubo diferencias en los niveles de NSE en ninguno de los grupos con respecto a los controles. Song TJ y col. [195] compararon la relación de NSE en LCR/suero en pacientes adultos con meningitis tuberculosa (15), meningitis aséptica (28) y controles sanos (37), encontrando diferencias significativas con un mayor valor de esa relación en los pacientes con meningitis tuberculosa. Un punto de corte $\geq 1,2$ para esa relación fue diagnóstico de meningitis tuberculosa (S 87% y E 75%). Se precisan más estudios para conocer el comportamiento de la NSE en las infecciones del SNC y su utilidad como marcador pronóstico.

- **Encefalopatía hipóxico isquémica**

Una revisión actual [166] que incluye 24 trabajos sobre la utilidad de S-100 β y NSE como predictores del pronóstico neurológico tras parada cardiaca en pacientes adultos encontró que S-100 β era mejor predictor de mortalidad, de persistencia del coma y recuperación funcional tras la parada que NSE. En un estudio pediátrico de 35 niños Topjian y col. [173] publicaron que a partir de las 48 horas de la parada cardiaca los valores de NSE $> 51 \mu\text{g/L}$ se asociaban a mal pronóstico neurológico (E 100%, S 50%, VPP 100% y VPN 70%), mientras que S-100 $\beta \geq 2,5 \mu\text{g/L}$ se asociaba a mortalidad (E 94%, S 25%, VPP 65% y VPN 72%).

En neonatos, NSE ha resultado ser un marcador precoz para evaluar el daño cerebral e identificar a niños con alto riesgo neurológico [196-198]. García-Alix y col. [196] en un estudio prospectivo de 69 neonatos con asfixia perinatal, encontraron a las 12 y 72 horas de vida en LCR concentraciones de NSE superiores en niños con EHI moderada-grave, comparado con los niños con EHI leve y sin EHI. NSE fue marcador

del pronóstico neurológico, mostrando cifras más elevadas en los niños con evolución desfavorable (parálisis cerebral o éxitus). Una concentración en LCR de NSE ≥ 25 $\mu\text{g/L}$ a las 12 horas, fue predictor de secuelas motoras al año de vida (S 86%, E 90%, VPP 71% y VPN 95%). Celtik y col. [197] obtuvieron valores séricos NSE significativamente mayores en neonatos con EHI grave frente a niños con EHI moderada y leve (media 115 $\mu\text{g/L}$ vs 65 $\mu\text{g/L}$). Una concentración sérica de NSE ≥ 40 $\mu\text{g/L}$ entre las 4-48 horas de vida, fue predictor de encefalopatía moderada-grave (S 79% y E 70%) y concentraciones $\geq 45,4$ $\mu\text{g/L}$ predijeron mal pronóstico neurológico (S 84% y E 70%). Verdú y col. [198] publicaron mayores porcentajes de S y E (100% y 78%, respectivamente) de los niveles séricos de NSE como marcador pronóstico. Los niños con EHI que presentaron mal pronóstico neurológico o fallecieron tuvieron concentraciones más elevadas de NSE que los niños con evolución favorable (116 $\mu\text{g/L}$ vs 21,3 $\mu\text{g/L}$).

Se ha visto que la hipotermia terapéutica produce un descenso de los valores de NSE lo que podría reflejar el efecto neuroprotector de esta terapia [179], modificando el valor predictivo de este marcador. A partir de las 36 horas de hipotermia, concentraciones muy similares de NSE en diferentes estudios han presentado elevada especificidad para predecir pronóstico neurológico desfavorable [179, 180, 199]. Un punto de corte ≥ 26 $\mu\text{g/L}$ a las 36 horas obtuvo una E 96% y S 30% [179] y a las 48 horas puntos de corte ≥ 28 $\mu\text{g/L}$ [180] y ≥ 33 $\mu\text{g/L}$ [199], mostraron E 100%, S 67% y E 100% y S 43%, respectivamente, para mala evolución.

2. HIPÓTESIS

El SNC es susceptible de sufrir agresiones ante situaciones clínicas adversas como la hipoxia, la hipotensión, las alteraciones metabólicas, la infección sistémica o central, así como en el TCE o el en estatus epiléptico. La repercusión que estos procesos tienen sobre el cerebro, podría no ser detectada de forma precoz ya que la exploración física es poco valorable en los pacientes críticamente enfermos que presentan alteración del nivel de conciencia o se encuentran sedoanalgesiados y con relajantes musculares. Por este motivo se requiere una valoración más objetiva de la función cerebral a través de dispositivos de monitorización eléctrica cerebral continua que se puedan aplicar de rutina a la cabecera del paciente así como marcadores séricos de daño cerebral que proporcionen, de forma precoz y fiable, información sobre la gravedad de la lesión cerebral, sirvan para monitorizar el tratamiento y predecir el pronóstico neurológico.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Investigar si la neuromonitorización multiparamétrica con video EEG continuo, EEGa y marcadores séricos de lesión neuronal/glial (NSE y S-100 β) de los niños ingresados en UCIP sin lesión previa en el SNC, que se encuentren afectados de una enfermedad grave que pueda tener efectos neurológicos deletéreos, es útil para conocer la evolución de la función cerebral en tiempo real y predecir el pronóstico neurológico de los pacientes.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar si EEGa es útil como prueba diagnóstica para monitorizar la actividad eléctrica cerebral en UCIP.
2. Conocer los diferentes patrones de registro electroencefalográfico mediante video EEG y EEGa en las distintas situaciones clínicas con riesgo neurológico.
3. Relacionar los hallazgos electroencefalográficos con el pronóstico neurológico de los pacientes al alta hospitalaria y a los 6 meses.
4. Determinar si los valores séricos de NSE y S-100 β sirven para predecir el pronóstico neurológico de los pacientes al alta hospitalaria y a los 6 meses; y conocer si existe relación entre los niveles de estas proteínas y los registros electroencefalográficos.

4. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

4.1.1. Criterios de inclusión:

Niños con edades comprendidas entre 1 mes y 18 años ingresados en UCIP sin lesión previa conocida en el SNC, que presentaron deterioro del nivel de conciencia no farmacológica o crisis epilépticas, y estaban afectados de alguna enfermedad grave que podía tener efectos neurológicos deletéreos como:

- Shock hemodinámico.
- TCE moderado y grave.
- Hemorragia cerebral no accidental.
- Infección del SNC (encefalitis, meningitis).
- Postparada cardiorrespiratoria.
- Cuadro encefalopático agudo.
- Estatus epiléptico.

4.1.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes con patología previa conocida en el SNC.
- Pacientes portadores de vendaje en cuero cabelludo que hacía imposible la colocación de los electrodos para la realización de video EEG y EEGa. En estos pacientes no se registró la actividad eléctrica cerebral pero si se determinaron los valores séricos de las proteínas.
- Pacientes con fractura de huesos largos, insuficiencia renal y muestras hemolizadas, ya que podían ser falsos positivos en los valores séricos de S-100 β (los dos primeros) y de NSE (los últimos). En estos pacientes no se cuantificaron los valores séricos de las proteínas pero si la actividad eléctrica cerebral.

4.2. DEFINICIÓN DE LAS SITUACIONES CLÍNICAS INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

- Shock hemodinámico: situación en la que el flujo sanguíneo es inadecuado para cubrir las demandas metabólicas, produciendo hipoperfusión e hipoxia de órganos y tejidos. La etiología del shock es variada, pudiendo ser hipovolémico, distributivo o cardiogénico. Se incluyeron pacientes con shock refractario a fluidos que precisaron soporte inotrópico.
- TCE moderado: definido por una puntuación en la SCG entre 9-13.
- TCE grave: definido por una puntuación en la SCG < 9.
- Hemorragia cerebral no accidental: hemorragia cerebral debida a malformación vascular, coagulopatía hereditaria o adquirida, vasculitis, tumor, metabolopatía o zarandeo.
- Infección del SNC (encefalitis, meningitis): definida por la presencia de pleiocitosis en LCR asociado a fiebre y sintomatología neurológica (cefalea y signos meníngeos positivos en casos de meningitis y deterioro del nivel de conciencia en casos de encefalitis) con cultivo o PCR positivos.
- Postparada cardiorrespiratoria: paciente que sobrevive a una parada cardiorrespiratoria tras la reanimación. Puede existir fallo multiorgánico por la detención de la perfusión tisular a los órganos durante la parada con especial repercusión sobre el cerebro.
- Cuadro encefalopático agudo: inicio brusco de una disfunción del encéfalo con alteración del nivel de conciencia y otros signos neurológicos como crisis epilépticas, sin signos de infección (cultivo y/o PCR negativos) ni lesión ocupante de espacio susceptible de tratamiento neuroquirúrgico.
- Estatus epiléptico: actividad paroxística neuronal que persiste durante ≥ 30 minutos o cuando se agrupan varios episodios más breves sin recuperación de la conciencia entre ellos. Se considera refractario cuando persiste más de 60

minutos a pesar de tratamiento inicial de choque. Aunque puede ser debido a TCE, infecciones, malformaciones, tumores cerebrales, enfermedades genéticas, metabólicas, cerebrovasculares, autoinmune o idiopático, si existió una causa secundaria identificable, el diagnóstico etiológico del paciente fue encuadrado en esa causa secundaria.

4.3. PACIENTES ESTIMADOS

Teniendo en cuenta que el Servicio de UCIP del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús es de referencia para el TCE así como para el paciente neurocrítico, con una media de ingresos al mes de aproximadamente 2 pacientes que cumplan los criterios de inclusión, el número estimado de pacientes incluidos en el estudio fue de 50.

4.4. DESARROLLO DEL ESTUDIO

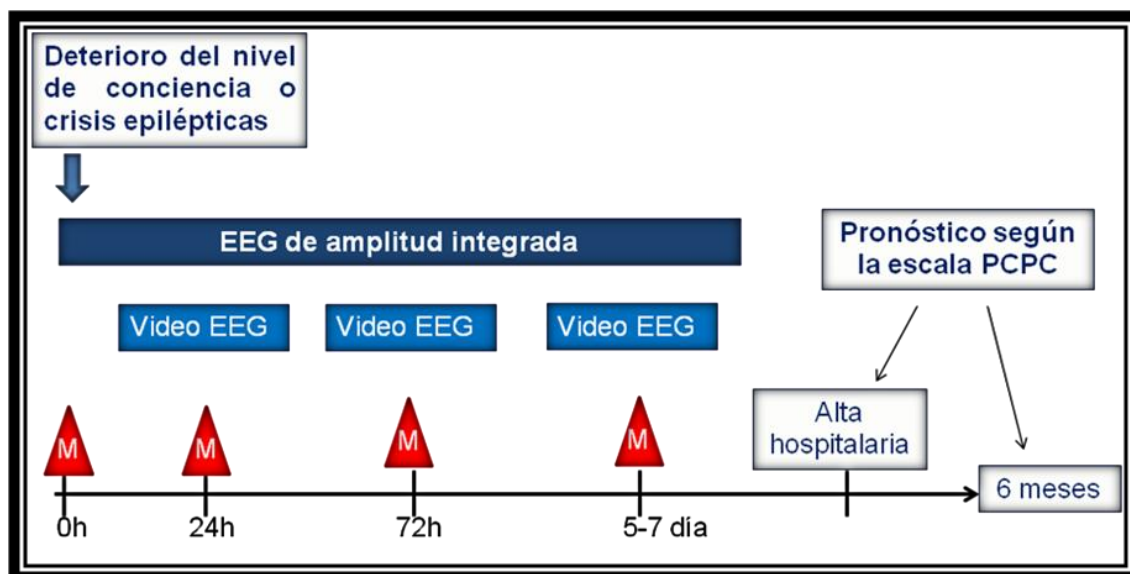
4.4.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio prospectivo de los pacientes ingresados en el Servicio de UCIP del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús que cumplieron los criterios de inclusión, durante 2 años, en el periodo comprendido entre los meses de agosto 2011 y 2013.

Se realizó monitorización simultánea con video EEG y EEGa dentro de las primeras 24 horas del ingreso del paciente en UCIP o del deterioro del nivel de conciencia o de la presencia de crisis epilépticas en pacientes previamente ingresados, durante el tiempo que fue necesario y se realizaron controles sucesivos en función de la situación clínica de cada paciente. En caso de detectarse hallazgos patológicos en el EEG, se tomaron las medidas terapéuticas necesarias. Tomando como prueba gold estándar el video EEG, se correlacionó la actividad eléctrica cerebral basal así como la presencia de crisis epilépticas mediante el registro simultáneo con los dos métodos de monitorización eléctrica cerebral, para conocer la fiabilidad del EEGa. Se tuvo en cuenta el grado de sedoanalgesia del paciente para el análisis del trazado eléctrico.

Se recogió una muestra de suero para determinar las concentraciones de NSE y S-100 β dentro de las primeras 12 horas del ingreso, a las 24, 72 horas y entre 5-7^o día. En la **Fig. 30** se muestra el cronograma de actuación.

Fig. 30. Cronograma.



M: muestra de suero para analizar los marcadores de daño cerebral; h: horas; PCPC: Pediatric Cerebral Performance Category.

4.4.2. MONITORIZACIÓN CON VIDEO EEG

- Metodología: la actividad de la corteza cerebral se recogió a través de unos electrodos, incluidos en gorros especiales de diferente tamaño, que se colocaron a nivel del cuero cabelludo, con gel conductor. Los electrodos fueron conectados a una caja amplificadora donde se identifican según la nomenclatura del sistema internacional 10-20 (comentado con anterioridad). Con los electrodos se realizó un *montaje bipolar de 18 canales* (12 canales en el caso de montajes reducidos). En otros canales se recogió el ECG y EMG de los músculos que se quiso registrar fundamentalmente el músculo deltoides. Los movimientos del paciente se grabaron con cámara de video a la cabecera del paciente simultáneamente con el registro electroencefalográfico y una persona encargada de vigilar la grabación del registro anotó la actividad motora del paciente y los cambios o actividad epileptiforme que aparecieron en el trazado de EEG. El equipo de video EEG con el que se realizó el registro corresponde al modelo *Natus Neurology. Witek EEG32U Headbox*.

- Análisis de hallazgos en video EEG: se llevó a cabo por un médico neurofisiólogo experto, que era ciego para el registro simultáneo de EEGa y los valores séricos de las proteínas.

4.4.3. MONITORIZACIÓN CON EEGa

- Metodología: la actividad cerebral se recogió a través de tres electrodos de aguja que se colocaron en el tejido subcutáneo del cuero cabelludo a nivel del vértex y zonas parietales. La actividad cerebral registrada fue integrada en *un solo canal*. El quipo de EEGa con el que se realizó el registro corresponde al modelo *Olimpic CFM 6000. Olimpic Medical. Seattle USA*.
- Análisis de hallazgos en EEGa: se llevó a cabo por un médico intensivista pediátrico que era ciego para los valores séricos de las proteínas.

4.4.4. MARCADORES SÉRICOS DE DAÑO CEREBRAL

- La determinación de NSE y S-100 β se realizó en suero mediante inmunoensayo de quimioluminiscencia en sándwich (*Liaison Diasorin*), en el laboratorio de bioquímica del Hospital.
- Metodología: la quimioluminiscencia en sándwich consiste en que las partículas magnéticas (fase sólida) están recubiertas con un anticuerpo monoclonal específico para la proteína que se quiere analizar y otro anticuerpo monoclonal está ligado a un derivado de isoluminol. Durante una primera incubación, la proteína (S-100 β o NSE) presente en las muestras se liga al anticuerpo monoclonal de la fase sólida. Posteriormente, en una segunda incubación después de un paso de lavado, el conjugado de anticuerpo reacciona con el S-100 β ya ligado a la fase sólida. Después de la incubación, se elimina el material no enlazado mediante un ciclo de lavado. Luego se añaden los reactivos que inducen una reacción de quimioluminiscencia. La señal luminosa se mide con un fotomultiplicador en unidades relativas de luz e indica la concentración de S-100 y NSE presente en las muestras expresadas en $\mu\text{g/L}$.

- La sensibilidad analítica (el límite de detección) de **LIAISON[®] S100** es 0,02 µg/L, la concentración máxima cuantificada es 30 µg/L y **se consideran valores normales aquellos < 0,15 µg/L** (p95 en varones y mujeres sanos).
- La sensibilidad analítica de **LIAISON[®] NSE** es 0,04 µg/L, la concentración máxima cuantificada es 200 µg/L y **se consideran valores normales aquellos < 18 µg/L** (p95 en varones y mujeres sanos).
- Se requirió una muestra de suero de un volumen mínimo de 175 µL para cada una de las proteínas. Muestras muy hemolizadas o lipémicas no fueron válidas. Si la determinación de las muestras no se realizó en el momento, éstas fueron conservadas a temperatura de 2-8°C en el caso de ser procesadas en las siguientes 24 horas o fueron congeladas (< -20°C) si se procesaron pasado ese tiempo.

4.5. VARIABLES ANALIZADAS

- Epidemiológicos (edad, sexo)
- Enfermedad grave que motivó el deterioro del nivel de conciencia o crisis epilépticas: shock hemodinámico, TCE moderado y grave, hemorragia cerebral no accidental, infección del SNC (encefalitis, meningitis viral, bacteriana o fúngica), postparada cardiorrespiratoria, cuadro encefalopático agudo y estatus epiléptico.
- Escala de Coma de Glasgow al ingreso (**Anexo I**).
- PRIMS III (Probability Risk Infant Score Mortality) al ingreso (**Anexo II**): escala que predice la mortalidad en niños gravemente enfermos, y se basa en los valores de 16 variables clínicas y de laboratorio medidas durante las primeras 24 horas del ingreso, a las que se adjunta una puntuación que constituye un valor objetivo y la suma resultante representa el nivel de gravedad de la enfermedad. Se asume que puntuaciones más altas implican mayor gravedad y riesgo de fallecer.

- Sospecha clínica de crisis epilépticas previas a la monitorización eléctrica cerebral.
- Hallazgos en video EEG. Se ha valorado:
 - Actividad de fondo: normal, lentificada, hipovoltada o suprimida, brote-supresión o isoelectrica.
 - Reactividad en EEG
 - Asimetrías
 - Anomalías epileptiformes intercríticas: focales, multifocales, hemisféricas o generalizadas.
 - Descargas epileptiformes periódicas: PLED´S, BiPLED´S y GPED´S.
 - Crisis epilépticas y/o estatus epiléptico: su localización en el EEG (parciales, generalizadas o parciales secundariamente generalizadas) y su correlato clínico (eléctricas, subclínicas o clínicas). Las crisis eléctricas (sin manifestación clínica) y subclínicas se han considerado como crisis no convulsivas.

Se define crisis epiléptica un patrón epileptiforme rítmico (con inicio, evolución y final) de al menos 10 segundos de duración.

Se ha clasificado como trazados muy patológicos los siguientes registros: hipovoltado o suprimido, brote-supresión, estatus epiléptico refractario, isoelectrico y la presencia de PLED´S, BiPLED´S, GPED´S.

- Patrones en EEGa:
 - Actividad de fondo: Se ha seguido la clasificación actual propuesta por Helltröm-Westas [64], para la descripción de los trazados obtenidos en el EEGa que incluye la clasificación de los patrones basales según la actividad electrocortical predominante (continuo, discontinuo, brote-supresión, continuo de bajo voltaje e inactivo-isoelectrico), la presencia o

ausencia de los ciclos sueño-vigilia. Se ha tenido en cuenta los valores normales de la amplitud máxima y mínima previamente establecidos.

- Actividad epileptiforme: crisis epilépticas y estatus epiléptico y su correlación clínica (eléctricas, clínicas o subclínicas). Las crisis eléctricas (sin manifestación clínica) y subclínicas se han considerado como crisis no convulsivas.

Se ha clasificado como trazados muy patológicos los siguientes patrones: discontinuo, brote-supresión, continuo de bajo voltaje, estatus epiléptico refractario e isoelectrico.

- Tiempo de monitorización con video EEG y EEGa.
- Valores séricos de marcadores de lesión neuronal/glial: NSE y S-100 β .
- Evolución clínica en UCIP: necesidad de ventilación mecánica, soporte inotrópico, depuración extrarrenal, neurocirugía.
- Tratamiento anticonvulsivante con fármacos antiepilépticos (FAE'S)
- Sedoanalgesia y relajación muscular.
- Días de estancia en UCIP y hospitalaria.
- Pronóstico al alta del hospital y a los 6 meses según la escala clínica *Pediatric Cerebral Performance Category (PCPC)*, que gradúa el pronóstico en 6:
 1. Buena recuperación. El paciente no tiene secuelas neurológicas y tiene un nivel escolar apropiado a su edad.
 2. Discapacidad leve. El niño está alerta y es capaz de interactuar con niños de su edad, atiende regularmente en el colegio pero quizás no alcanza el nivel apropiado para su edad; leve daño neurológico.
 3. Discapacidad moderada. El niño tiene daño neurológico pero es independiente para realizar las actividades diarias. Presenta problemas en el aprendizaje y requiere apoyo escolar.

4. Discapacidad grave. El niño está consciente pero es dependiente de otros para sus actividades diarias.
5. Estado vegetativo o coma. Cualquier grado de coma sin criterios de muerte encefálica.
6. Muerte encefálica.

El pronóstico se evaluó a través de llamada telefónica a los padres y revisión de las historias clínicas en la consulta de neurología. Se desconocían los valores de las proteínas en el momento de asignar la puntuación en la escala PCPC. Se ha considerado como buen pronóstico una puntuación en la escala PCPC 1-3 y pronóstico desfavorable una puntuación PCPC 4-6.

4.6. ESTUDIO ESTADÍSTICO

Se ha realizado estudio estadístico descriptivo y analítico mediante el programa SPSS versión 18.0. Los datos se expresan como mediana y rango intercuartílico. Para la comparación de variables se ha utilizado el Test exacto de Fisher, Chi cuadrado de Pearson y la U de Mann-Whitney. La estimación de riesgo se ha realizado mediante la determinación del riesgo relativo (RR). A través del análisis de curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*) se ha determinado el punto de corte de los valores séricos de las proteínas de daño cerebral que alcanzan la mayor sensibilidad y especificidad conjuntamente para predecir el pronóstico neurológico. Se ha creado un gráfico de curva ROC que ilustra la sensibilidad (en el eje de ordenadas) y 1-especificidad (en eje de abscisas) de cada uno de los posibles puntos de corte. El área que se dibuja bajo el gráfico de la curva ROC se denomina área bajo la curva ROC (AUC, *area under the curve*) que es una medida de valor pronóstico de la proteína. Los valores del AUC van entre 0,5 (igual al azar) y el máximo que es 1 (cuando la curva se ciñe a los lados izquierdo y superior del gráfico). Se suele aceptar como valor aceptable de discriminación cuando supera el 0,7. Entre dos pruebas predictoras, es mejor la que mayor AUC tenga. Se ha analizado la relación existente entre ambas proteínas y entre éstas y las puntuaciones en la SCG y PRIMS III a través del índice de correlación de Spearman (r_s). El valor de este coeficiente varía entre -1 y +1; un valor positivo de r_s indica que a medida que aumenta una variable, lo hace la otra o a medida que disminuye

NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

una también lo hace la otra. Un valor negativo de r_s significa que a medida que disminuye una variable aumenta la otra y viceversa. Se acepta como fuerte correlación $r_s > +0,7$ y $< -0,7$. Se ha considerado significación estadística un valor $p < 0,05$.

Anexo I. Puntuación en la escala de Coma de Glasgow

	Niño < 5 años	Niño > 5 años	Puntuación
Apertura ocular	Espontánea	Espontánea	4
	Al hablarle	Al hablarle	3
	Al dolor	Al dolor	2
	No responde	No responde	1
Respuesta verbal	Sonríe, llora	Orientada	5
	Llora continuamente	Desorientada	4
	Llanto exagerado	Palabras inapropiadas	3
	Gruñido	Sonidos incomprensibles	2
Respuesta motora	No responde	No responde	1
	Movimientos espontáneos	Obedece órdenes	6
	Localiza el dolor	Localiza el dolor	5
	Retira al dolor	Retira al dolor	4
	Decorticación	Decorticación	3
	Descerebración	Descerebración	2
	No responde	No responde	1

NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

Anexo II. Puntuación en la escala de PRIMS III

PRIMS III			Puntos	
Hemodinámico	RN	40 – 55	3	
		< 40	7	
	TAS (mmHg)	1-12 m	45-65	3
			< 45	7
		1-12 a	55 – 75	3
			< 55	7
		>12 a	65 – 85	3
			< 65	7
	FC (lpm)	RN	215 - 225	3
			>225	7
1-12 m		215 – 225	3	
		>225	7	
	1-12 a	185 – 205	3	
		>205	7	
	>12 a	145 – 155	3	
		>155	7	
Temperatura	Todas edades	< 33° ó > 40°	3	
Reflejo fotomotor	Todas edades	Una arreactiva	7	
		Fijas, dilatadas	11	
SCG	Todas edades	SCG < 8	5	
Gasometría	pH	< 7	6	
		Todas edades	7 – 7,28	2
			7,48 – 7,55	2
			> 7,55	3
	Bicarbonato (mmol/L)	Todas edades	>34	4
	pCO ₂ (mmHg)	Todas edades	50-75	1
			> 75	3
	pO ₂ (mmHg)	Todas edades	42-49,9	3
			< 42	6
	Hematológico	Leucocitos (cels/mm ³)	Todas edades	< 3000
Plaquetas (u/mm ³)		Todas edades	100.000-200.000	2
			50.000-99.000	4
			< 50.000	5
Tasa Protrombina (%)	Todas edades	< 20%	3	
Bioquímica	Potasio (mEq/L)	Todas edades	>6,9	3
	Glucosa (mg/dl)	Todas edades	>200	2
	Creatinina (mg/dl)	RN	>0,85	2
		1m – 12a	> 0,9	2
>12a		> 1,3	2	
BUN (mg/dl)	RN	>11,9	3	
	Otras edades	>14,9	3	
Puntuación total				

Tener en cuenta las peores puntuaciones. No anotar la FC mientras llora o está agitado. pCO₂ y pH pueden ser venosos o capilares.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

La utilización de los datos se ha hecho conforme las Leyes vigentes en España de protección de datos (LOPD) Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. El estudio cumple las normas de la Declaración de Helsinki y ha sido aprobado por el comité de Ética del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

6. RESULTADOS

6.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Durante el periodo de estudio correspondiente, fueron incluidos **71 pacientes** (37 niñas y 34 niños) con los siguientes diagnósticos: infección del SNC (16/71), encefalopatía aguda (19/71), TCE grave (4/71), TCE moderado (11/71), hemorragia cerebral no accidental (3/71), estatus epiléptico (7/71), shock hemodinámico (7/71) y parada cardiorrespiratoria (4/71). La **mediana de edad fue 3,8 años** (1 mes-16,6 años). Las puntuaciones en la SCG y PRIMS III al ingreso, según las diferentes etiologías, se muestran en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Puntuaciones en la SCG y PRIMS III al ingreso, según las diferentes etiologías de afectación neurológica.

CAUSA DE DETERIORO NEUROLÓGICO	N	PRIMS III Mediana (rango)	GLASGOW Mediana (rango)
TCE moderado	11	0 (0-8)	13 (9-13)
TCE grave	4	25 (9-42)	4 (3-6)
Hemorragia cerebral no accidental	3	0 (0-6)	10 (9-15)
Encefalopatía aguda *	19	0 (0-21)	11 (7-14)
Infección SNC**	16	0 (0-8)	13 (10-15)
Post parada cardiorrespiratoria	4	13 (7-25)	3 (3-6)
Estatus epiléptico	7	0 (0-13)	13 (6-15)
Shock hemodinámico	7	7 (8-28)	8 (3-14)

*Las etiologías de la encefalopatía aguda fueron: encefalopatía aguda diseminada (ADEM) (3/19), encefalitis anti-NMDA (2/19), encefalopatía por gripe A (2/19), encefalitis de causa desconocida (3/19), encefalitis límbica (1/19), romboencefalitis (1/19), Neuro-Behcet (1/19), estatus epiléptico refractario a un proceso febril sin infección del SNC (FIRES) (1/19), migraña hemipléjica (1/19), Sd. Panayetopoulos (1/19), enfermedad metabólica (3/19: Enfermedad de Menkes, fallo hepático y toxicidad por metotrexato).

** Las causas de infección del SNC fueron: meningitis neumocócica (8/16), meningitis por *S. agalactiae* (1/16), romboencefalitis por enterovirus (1/16), encefalitis herpética (3/16), meningoencefalitis tuberculosa (2/16), absceso cerebral (1/16).

Precisaron ventilación mecánica 31/71(43%), con una duración mediana de 4 días (2,5 horas – 30 días), soporte inotrópico 21 /59 (29%) con una duración mediana 3 días (6 horas – 8 días) y 13/59 (18%) intervención neuroquirúrgica. La estancia en UCIP y hospitalaria fue (mediana y rango): UCIP 4 días (8 horas- 61 días) y hospitalaria 12 días (8 horas-90 días). ***El pronóstico a los 6 meses*** según la escala PCPC fue de ***mala evolución (PCPC \geq 4-6) en 16/71 (23%): 7/71 (10%) niños con discapacidad grave (PCPC 4) y 9/71 (13%) niños fallecidos (PCPC 6).***

6.2. MONITORIZACIÓN ELÉCTRICA CEREBRAL

De los 71 pacientes incluidos en el estudio, ***59/71 (83%) fueron monitorizados eléctricamente con video EEG y EEGa.*** Los 12 pacientes restantes (TCE moderado 9, shock hemodinámico 1, encefalopatía aguda 1, infección SNC 1) no pudieron ser monitorizados por problemas técnicos o por presentar vendaje craneal tras intervención neuroquirúrgica que hacía imposible la colocación de los electrodos. En estos pacientes sólo se pudo analizar los valores séricos de las proteínas asociadas a daño cerebral. Las características epidemiológicas, electroencefalográficas y clínicas de los pacientes según las diferentes etiologías de deterioro neurológico se encuentran en las ***Tablas 9-15.***

Se obtuvieron 130 registros con EEGa (en 41 pacientes) y 113 con video EEG (en 56 pacientes), de los cuales, ***81 fueron registros simultáneos***, que se realizaron en 36/59 (61%) pacientes. El número de registros (mediana y rango) por paciente fue: EEGa 1 registro (1-7) y video EEG 1 registro (1-6). La duración de la monitorización fue variable, según la situación clínica de cada paciente (media, mediana y rango):

- Registro de video EEG: 4,7 horas, 1 hora (1-36 horas)
- EEGa por paciente: 80,5 horas, 27,5 horas (1-360 horas)

NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

Tabla 9.a. Pacientes con infección del SNC.

Nº	Edad (años)	DX	Día	EEGa. Patrón de base	Video EEG. Actividad basal	EEGa. Actividad epileptiforme	Video EEG. Actividad epileptiforme	FAE'S/Relajante	PX (6m)
1	0,5	Encefalitis herpética	Ingreso	Continuo sin variabilidad		1 Crisis clínica		VPA / No	PCPC 3
			1	Continuo con variabilidad	Lentificado simétrico reactivo	No	No	VPA / No	
			2		2 Crisis clínicas		VPA, PHT / No		
			3,4						
			5		Lentificado simétrico reactivo	No		No	
2	5,5	Encefalitis herpética	1	Estatus epiléptico		Crisis clínicas, subclínicas, eléctricas		PHT, LEV, PB, MD / No	PCPC 6
			2,3		Lentificado asimétrico arreactivo	Crisis eléctricas	BiPLED'S No crisis	PHT, LEV, PB, MD / Si	
			4,7		Continuo con variabilidad	Lentificado asimétrico reactivo	Crisis subclínicas	Crisis subclínicas	
			11	No		Anomalías intercríticas focales	PHT, LEV, MD, VPA / No		
			14						
3	1,6	Meningitis neumocócica	1	Continuo con variabilidad	Normal	No	No	No / No	PCPC 1
4	6,3	Meningitis neumocócica	1		Lentificado simétrico reactivo		No	No / No	PCPC 4
5	0,5	Meningitis neumocócica	1	Continuo con variabilidad		No		No / No	PCPC 2
			2,4		Lentificado simétrico reactivo		No	No	
6	0,6	Meningitis neumocócica	1	Continuo con variabilidad		No		No / No	PCPC 2
			2		Lentificado simétrico reactivo			Anomalías intercríticas focales	
			3						
			4			1 crisis clínica		PHT / No	
			9		Normal	No	Anomalías intercríticas focales		
7	2	Meningitis neumocócica	1		Normal		No	No / No	PCPC 1
8	0,7	Meningitis neumocócica	1	Continuo con variabilidad	Normal	No	No	No / No	PCPC 2

Nº: número de paciente; Día: día del ingreso en UCIP; Dx: diagnóstico; FAE'S: fármacos antiepilepticos; PX (6m): pronóstico a los 6 meses según la escala clínica PCPC; VPA: valproico; LEV: levetiracetam; PHT: fenitoína; PB: fenobarbital; MD: midazolam; BiPLED'S: descargas epileptiformes periódicas bilaterales.

NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

Tabla 9.b. Pacientes con infección del SNC.

Nº	Edad (años)	DX	Día	EEGa. Patrón de base	Video EEG. Actividad basal	EEGa. Actividad epileptiforme	Video EEG. Actividad epileptiforme	FAE'S/Relajante	PX (6m)
9	0,3	Meningitis S.agalactie	1	Continuo con variabilidad	Normal	No	No	No / No	PCPC 1
			2						
10	2,5	Rombo-encefalitis	Ingreso	Continuo con variabilidad		No crisis Mvto sin correlato EEG		LEV / No	PCPC 1
			3		Normal		No crisis Mvto sin correlato EEG		
11	5,3	Meningitis TBC	1	Continuo con variabilidad	Lentificado asimétrico reactivo	No	No	No / No	PCPC 1
			3	Continuo con variabilidad		No			
12	0,7	Meningitis TBC	1		Lentificado asimétrico reactivo		No crisis Mvto sin correlato EEG	No / No	PCPC 4
			6						
13	4,3	Absceso cerebral	1		Lentificado asimétrico reactivo		No	No / No	PCPC 1
14	4,5	Meningitis neumocócica	2	Normal	Normal	No	No	No / No	PCPC 1
15	13	Encefalitis herpética	2	Continuo sin variabilidad (50-100 µV)	Hipovoltado simétrico arreactivo	No crisis	BiPLED'S Numerosas crisis multifocales subclínicas	No / No	PCPC4
			3	Continuo sin variabilidad			BiPLED'S. No crisis	MD, LEV / No	
			5				PLED'S C3. No crisis	MD, LEV / No	
			10				BiPLED'S C3 y C4. No crisis	LEV, MD, Tiopental / No	
			28				Continuo con variabilidad	Hipovoltado asimétrico reactivo	

Nº: número de paciente; Dx: diagnóstico; Día: día del ingreso en UCIP; TBC: tuberculosis; FAE'S: fármacos antiepilépticos; PX (6m): pronóstico a los 6 meses según las escala clínica PCPC; Mvto: movimientos; LEV: levetiracetam; MD: midazolam; BiPLED'S: descargas epileptiformes periódicas bilaterales; PLED'S: descargas epileptiformes periódicas lateralizadas; C3: región central izquierda; C4: región central derecha; F3: región frontal izquierda.

NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

Tabla 10.a. Pacientes con encefalopatía aguda.

Nº	Edad (años)	DX	Día	EEGa. Patrón de base	Video EEG. Actividad basal	EEGa. Actividad epileptiforme	Video EEG. Actividad epileptiforme	FAE'S/Relajante	PX (6m)
16	11,7	Encefalitis causa desconocida	1	Continuo con variabilidad (50-100µV)	Lentificado simétrico reactivo	No	No	No /No	PCPC 1
			7		Normal		No	No/ No	
17	2,7	Encefalitis causa desconocida	1	Estatus epiléptico	Estatus epiléptico	Numerosas crisis subclínicas	Crisis subclínicas	VPA, MD / No	PCPC 1
			1	Continuo con variabilidad	Lentificado asimétrico reactivo	No	No crisis. Anomalías Intercríticas focales	VPA / No	
			5						
18	0,8	ADEM	1		Lentificado asimétrico reactivo		No	No /No	PCPC 2
19	2,5	ADEM	1,3	Continuo con variabilidad	Normal	No crisis Mvtos sin correlato EEG	No crisis Mvtos sin correlato EEG	No / No	PCPC 1
20	2,3	ADEM	1		Lentificado asimétrico reactivo		No	No / No	PCPC 1
			6		Normal				
21	14	Neuro-behctet	1,3		Lentificado simétrico reactivo		No	No / No	PCPC 1
22	8,6	Migraña Hemipléjica	1		Lentificado asimétrico reactivo		No	No / No	PCPC 1
23	4	Sd. Panayetopoulos	1		Normal		Anomalías intercríticas focales	No/ No	PCPC 1
24	2,9	Rombo-encefalitis	1	Continuo con variabilidad		1 crisis subclínica		No / No	PCPC 2
			1		Lentificado simétrico reactivo	No crisis Mvtos sin correlato EEG	No crisis Mvtos sin correlato EEG	LEV / No	

Nº: número de paciente; Dx: diagnóstico; Día: día del ingreso en UCIP; FAE'S: fármacos antiepilepticos; PX (6m): pronóstico a los 6 meses según las escala clínica PCPC; ADEM: encefalomyelitis aguda diseminada; Mvtos: movimientos; LEV: levetiracetam; MD: midazolam; VPA: valproico.

NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

Tabla 10.b. Pacientes con encefalopatía aguda.

Nº	Edad (años)	DX	Día	EEGa. Patrón de base	Video EEG. Actividad basal	EEGa. Actividad epileptiforme	Video EEG. Actividad epileptiforme	FAE'S/Relajante	PX (6m)
25	11	FIRES	1	Estatus epileptico refractario		Numerosas crisis clínicas		PHT, PB, LEV, MD/ No	PCPC 6
			1,2, 3,4	Brote-supresión	Brote-supresión	Numerosas crisis clínicas, subclínicas y eléctricas	Numerosas crisis clínicas, subclínicas y eléctricas	PHT,PB, LEV, MD, Tiopental / No	
			9	Estatus epileptico refractario	Estatus epileptico refractario	Numerosas crisis subclínicas	Crisis parciales subclínicas, con 3 focos: FP1, O2, C4.	PHT,PB, LEV, MD, LCD/ No	
			13	Isoeléctrico		No		PHT,PB, LEV,LCD/ No	
26	0,35	Encefalitis límbica	1		Lentificado simétrico reactivo		No crisis Mvtos sin correlato EEG	LEV / No	PCPC 1
			2				No / No		
27	7	Encefalopatía MTX	1,2		Lentificado simétrico arreactivo		No	No/No	PCPC 6
28	0,16	Enf. Metabólica (Menkes)	1,2	Continuo con variabilidad		Numerosas crisis subclínicas y eléctricas		LEV,VB6/ No	PCPC 4
			3		Normal	No	Anomalías intercríticas multifocales	LEV,VB6 / No	
			4	Estatus epileptico refractario				LEV,VB6/ No	
			6		Estatus epileptico refractario	Numerosas crisis subclínicas y eléctricas	Numerosas crisis subclínicas y eléctricas	LEV,VB6/ No	
			7,8					LEV, VB6, PHT,CBZ/ No	

Nº: número de paciente; Dx: diagnóstico; Día: día del ingreso en UCIP; FAE'S: fármacos antiepilepticos; PX (6m): pronóstico a los 6 meses según las escala clínica PCPC; LEV: levetiracetam; VB6: piridoxina; MD: midazolam; PHT: fenitoína; PB: fenobarbital; LCD: lacosamida; CBZ: clobazam; FP1: región fronto-polar izquierda; C4: región central derecha; O2: región occipital derecha. FIRES: estatus epileptico refractario asociado a un proceso infeccioso.

NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

Tabla 10.c. Pacientes con encefalopatía aguda.

Nº	Edad (años)	DX	Día	EEG. Patrón de base	Video EEG. Actividad basal	EEG. Actividad epileptiforme	Video EEG. Actividad epileptiforme	FAE´S/Relajante	PX (6m)
29	8,3	Encefalopatía por gripe A	1,2		Lentificado simétrico reactivo		BiPLED´S	No / No	PCPC 1
30	13,3	Encefalitis anti- NMDA	1,4,10		Lentificado simétrico reactivo		No crisis. Mvtos sin correlato EEG	No / No	PCPC 1
31	6,2	Encefalitis anti- NMDA	1,2,6	Continuo con variabilidad	Lentificado asimétrico reactivo	No crisis. Mvtos sin correlato	No crisis. Mvtos sin correlato	No / No	PCPC 1
			21			Crisis clínicas		LEV, PHT / No	
			23		Lentificado cuadrantes posteriores	No	No		
			30		Lentificado simétrico reactivo	No	Anomalías intercríticas focales		
32	4	Encefalopatía hepática	1	Continuo de bajo voltaje	Hipovoltado simétrico arreactivo	No	No	MD / No	PCPC 6
33	5	Encefalopatía por gripe A	1		Lentificado en cuadrantes posteriores		No	No / No	PCPC 1

Nº: número de paciente; Dx: diagnóstico; Día: día del ingreso en UCIP; FAE´S: fármacos antiepilépticos; PX (6m): pronóstico a los 6 meses según las escala clínica PCPC; LEV: levetiracetam; MD: midazolam; PHT: fenitoína; BiPLED´S: descargas epileptiformes periódicas bilaterales; MTX: metotrexato.

NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

Tabla 11. Pacientes con hemorragia cerebral no accidental.

Nº	Edad (años)	DX	Día	EEGa. Patrón de base	Video EEG. Actividad basal	EEGa. Actividad epileptiforme	Video EEG. Actividad epileptiforme	FAE'S/Relajante	PX (6m)
34	0,2	Hemorragia cerebral no traumática	1	Estatus epileptico refractario		Crisis subclínicas		PHT, PB, MD / No	PCPC 4
			1	Continuo de bajo voltaje	Hipovoltado simétrico arreactivo	Crisis subclínicas	Crisis subclínicas	PHT, PB, MD, Tiopental/ No	
			2	Discontinuo		Crisis subclínicas		PHT,PB, MD / NO	
			3	Discontinuo	Hipovoltado simétrico arreactivo	No	Anomalías intercríticas multifocales	PHT, PB, MD/ No	
			4	Continuo sin variabilidad		No			
			6	Estatus epileptico		Crisis subclínicas			
			10	Continuo con variabilidad	Hipovoltado asimétrico reactivo	No	Anomalías intercríticas multifocales	PHT,PB, LEV /No	
35	0,13	Hematoma subdural y parenquimatosa (zarandeo)	Ingreso	Estatus epileptico		Crisis clínicas, subclínicas y eléctricas		LEV,PHT / No	PCPC 4
			1					LEV,PHT, MD / No	
			2	Continuo sin variabilidad		Crisis subclínicas			
			3	Discontinuo	Hipovoltado asimétrico arreactivo	Crisis subclínicas	Crisis subclínicas. Anomalías epileptiformes multifocales	LEV,PHT, MD, PB / No	
			4			No crisis	No crisis. Anomalías epileptiformes multifocales	LEV, MD, PB / No	
			5,6,11	Continuo con variabilidad	Hipovoltado asimétrico reactivo	No crisis	No crisis	LEV,PB / No	
36	0,2	Hemorragia cerebral (oncológica)	Ingreso	Continuo sin variabilidad		Crisis eléctricas		PHT,LEV, MD/ Si	PCPC 2
			1	Continuo con variabilidad	Lentificado simétrico reactivo	Crisis subclínicas y eléctricas	Crisis subclínicas y eléctricas		
			3,4,5				Crisis eléctricas		

Nº: número de paciente; Dx: diagnóstico; Día: día del ingreso en UCIP; FAE'S: fármacos antiepilepticos; PX (6m): pronóstico a los 6 meses según las escala clínica PCPC; LEV: levetiracetam; MD: midazolam; PHT: fenitoína; PB: fenobarbital.

NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

Tabla 12. Pacientes con TCE accidental grave y moderado.

Nº	Edad (años)	DX	Día	EEGa. Patrón de base	Video EEG. Actividad basal	EEGa. Actividad epileptiforme	Video EEG. Actividad epileptiforme	FAE'S/Relajante	PX (6m)
37	8,3	TCE grave	Ingreso, 1,2	Continuo sin variabilidad	Lentificado asimétrico reactivo	No	No	MD/ No	PCPC 3
			12						
			16				No crisis epilépticas. Crisis diencefálicas	No /No	
			23				No		
38	6,4	TCE grave	Ingreso	Continuo sin variabilidad	Lentificado simétrico arreactivo	No	No	MD / Si	PCPC 4
			1			No		MD / Si	
			2	Discontinuo		No	No	LEV, MD / Si	
			10			Lentificado asimétrico reactivo	No crisis. Mvtos sin correlato EEG	LEV / No	
39	7,9	TCE grave	1	Isoeléctrico		No		No/ No	PCPC 6
40	2,5	TCE grave	1	Isoeléctrico		No		No / No	PCPC 6
41	13	TCE moderado	1	Continuo con variabilidad	Lentificado simétrico reactivo	No	No	MD/ No	PCPC 1
42	10,5	TCE moderado	1		Hipovoltado asimétrico reactivo		No	No / No	PCPC 1

Nº: número de paciente; Dx: diagnóstico; Día: día del ingreso en UCIP; FAE'S: fármacos antiepilepticos;

PX (6m): pronóstico a los 6 meses según las escala clínica PCPC; LEV: levetiracetam; MD: midazolam.

NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

Tabla 13. Pacientes con estatus epiléptico.

Nº	Edad (años)	DX	Día	EEGa. Patrón de base	Video EEG. Actividad basal	EEGa. Actividad epileptiforme	Video EEG. Actividad epileptiforme	FAE'S/Relajante	PX (6m)
43	1,6	Estatus epiléptico febril	1		Normal		No	PHT /No	PCPC 1
44	5,9	Estatus epiléptico febril	1		Normal		No crisis. Anomalías epileptiformes focales	PHT /No	PCPC 1
45	0,4	Crisis epilépticas a febriles	1	Continuo con variabilidad	Normal	No	No crisis. Anomalías epileptiformes focales	PHT / No	PCPC 1
46	4,8	Estatus epiléptico a febril	1	Continuo con variabilidad	Normal	No	No crisis. Anomalías epileptiformes focales	BZD /No	PCPC 2
47	14	Crisis parcial compleja	1		Lentificado asimétrico reactivo		No	LEV /No	PCPC 1
48	1,6	Estatus epiléptico febril	1	Continuo con variabilidad	Normal	No	No	PHT / No	PCPC 1
49	1	Estatus epiléptico febril	1	Continuo con variabilidad	Normal	No	No	VPA / No	PCPC 1

Nº: número de paciente; Dx: diagnóstico; Día: día del ingreso en UCIP; FAE'S: fármacos antiepilépticos; PX (6m): pronóstico a los 6 meses según las escala clínica PCPC; BZD: benzodiacepinas; PHT: fenitoína; VPA: valproico; LEV: levetiracetam.

NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

Tabla 14. Pacientes que sufrieron parada cardiorrespiratoria y fueron sometidos a hipotermia terapéutica.

Nº	Edad (años)	Causa de la parada	Día	EEGa. Patrón de base	Video EEG. Actividad basal	EEGa. Actividad epileptiforme	Video EEG. Actividad epileptiforme	FAE'S / Relajante	PX (6m)
50	4,3	Atragantamiento	Ingreso (hipoT ^a)	Continuo con variabilidad		No		MD / No	PCPC 1
			1 (hipoT ^a)		Ritmos rápidos medicamentosos	No	No	MD/ Si	
			3		Normal	No	No	No / No	
51	13,3	Shock anafiláctico	4	Discontinuo		No		No / No	PCPC 6
			5	Isoeléctrico		No		No / No	
52	14,8	Crisis asmática	Ingreso (HipoT ^a)	Isoeléctrico	Muy hipovoltado simétrico arreactivo	No	No	MD / Si	PCPC 6
			1 (HipoT ^a)	Brote-supresión	Brote-supresión	No	No		
			2 (HipoT ^a)	Continuo sin variabilidad	Lentificado simétrico arreactivo	No	No	MD, LEV / No	
			3			No	No crisis. Anomalías epileptiformes hemisféricas.		
			4, 5	Discontinuo		No			
			6			Muy hipovoltado simétrico arreactivo	No	GPED'S. Mioclonías sin correlato EEG	
			6	Isoeléctrico		No		No / No	
53	4,8	Ahogamiento	Ingreso (HipoT ^a)	Continuo con variabilidad		No		MD / Si	PCPC 1
			1 (HipoT ^a)		Ritmos rápidos medicamentosos	No	No		
			2		Normal	No	No	MD / No	

Nº: número de paciente; Día: día de ingreso en UCIP; FAE'S: fármacos antiepilepticos; PX (6m): pronóstico a los 6 meses según las escala clínica PCPC; HipoT^a: hipotermia terapéutica con temperatura central 33-34°C; MD: midazolam; LEV: levetiracetam; GPED'S: descargas epileptiformes periódicas generalizadas.

NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

Tabla 15. Pacientes con shock hemodinámico.

Nº	Edad (años)	Causa del Shock	Día	EEGa. Patrón de base	Video EEG. Actividad basal	EEGa. Actividad epileptiforme	Video EEG. Actividad epileptiforme	FAE'S / Relajante	PX (6m)
54	0,8	Shock séptico	Ingreso, 1	Continuo de bajo voltaje	Hipovoltado simétrico arreactivo	No	No	PHT, MD / Si	PCPC 4
			2			Crisis eléctricas		PHT, MD / Si	
			3	Discontinuo		Crisis eléctricas			
			4	Continuo de bajo voltaje	Hipovoltado arreactivo simétrico	No	Crisis parciales subclínicas	PHT, MD / No	
			7, 9			Crisis eléctricas y subclínicas		PHT, MD, LEV, PB / No	
15	Continuo con variabilidad	Lentificado simétrico reactivo	No	No crisis. Anomalías epileptiformes multifocales	PHT, LEV / No				
55	0,08	Shock séptico	Ingreso	Discontinuo		No		MD / No	PCPC 1
			3	Continuo con variabilidad	Lentificado simétrico reactivo	No	No		
56	1,08	Shock séptico e hipovolémico	Ingreso	Continuo sin variabilidad		No		MD / No	PCPC 1
			2	Continuo con variabilidad	Lentificado simétrico reactivo	No	No	No / No	
			4		Normal	No	No		
			7			No			
57	1,6	Shock cardiogénico, intoxicación por bupropión	Ingreso	Brote - supresión		No		MD / No	PCPC 1
			1	Continuo sin variabilidad		Crisis eléctricas			
			3	Continuo con variabilidad	Lentificado simétrico reactivo	No	No		
58	1,5	Shock séptico e Infarto ACM	7	Continuo con variabilidad		Crisis subclínicas		MD / No	PCPC 3
			10		Hipovoltado asimétrico reactivo	No	No	MD, PHT, LEV / No	
			18				No	LEV / No	
59	13	Shock séptico	1		Ritmos rápidos medicamentosos		No	MD / No	PCPC 1

Nº: número de paciente; Día: día de ingreso en UCIP; FAE'S: fármacos antiepilepticos; PX (6m): pronóstico a los 6 meses según las escala clínica PCPC; MD: midazolam; LEV: levetiracetam; PHT: fenitoína; PB: fenobarbital; ACM: arteria cerebral media.

6.2.1. PATRONES ELÉCTRICOS EN EEGa Y SU CORRELACIÓN CON LA ACTIVIDAD CEREBRAL BASAL EN EL VIDEO EEG

Al determinar si EEGa es útil como prueba diagnóstica para monitorizar la actividad eléctrica cerebral en UCIP, se tomó como prueba gold estándar el video EEG. Mediante el registro simultáneo con los dos métodos de monitorización se correlacionó la actividad eléctrica cerebral basal y la presencia de crisis epilépticas. En primer lugar se describen los resultados obtenidos en cuanto a la actividad eléctrica cerebral basal y posteriormente los datos obtenidos sobre las crisis epilépticas.

Se ha seguido la clasificación actual propuesta por Helltröm-Westas [64] para la descripción de los trazados obtenidos en el EEGa (continuo, discontinuo, brote-supresión, continuo de bajo voltaje e inactivo-isoeléctrico). A diferencia de este autor, también el trazado de estatus epiléptico se ha incluido como patrón de base en los casos en que éste no dejara analizar la actividad cerebral basal. Se han considerado los valores normales de la amplitud máxima y mínima previamente establecidos, señalando algunas diferencias con los neonatos que se comentan a continuación.

A) PATRÓN CONTINUO EN EL EEGa

Previo a describir los trazados de actividad cerebral basal en el video EEG que se corresponden a un patrón continuo en el EEGa en los pacientes pediátricos, hay que puntualizar dos aspectos que muestran diferencias con respecto a los neonatos en lo referente a los ciclos sueño-vigilia y a la amplitud del trazado del patrón continuo:

Así como en neonatos es importante detectar la presencia de ciclos sueño-vigilia dentro del patrón continuo ya que se considera un signo de maduración cerebral y buen desarrollo neurológico (**Fig. 13**), en pacientes pediátricos y según la edad del niño, es difícil distinguirlos (más sencillo en lactantes) en el EEGa. En los pacientes pediátricos las fases de sueño y vigilia son más largas que en los recién nacidos y no se suelen registrar a la vez en la misma pantalla de EEGa (en una pantalla se recogen 6 horas de trazado) y en otras ocasiones el paciente se encuentra sedado o con bajo nivel de conciencia de modo que no se puede obtener registro en vigilia. Por este motivo, en el patrón continuo de los pacientes pediátricos se ha dado importancia a la variabilidad del

trazado (espontánea o provocada con la estimulación) que se corresponde con una actividad cerebral basal reactiva en el video EEG. Atendiendo a esto, el patrón continuo se ha clasificado en *patrón continuo con variabilidad y sin variabilidad*.

Los límites de amplitud del trazado continuo en los pacientes pediátricos han sido superiores a los establecidos por Helltröm-Westas [62] en neonatos (*Fig. 13*). En los pacientes pediátricos recogidos en este estudio, el patrón continuo tuvo el *límite inferior ente 10-25 μV* (en neonatos el límite se encuentra entre 5-10 μV) y el *superior entre 25-50 μV , incluso algún paciente cercano a 100 μV* (en neonatos entre 10-25 μV , incluso 50 μV).

El *patrón continuo en el EEGa* fue *el más frecuente de los registros (85/130, 65%)* y se ha clasificado según la presencia (68/85) o ausencia de variabilidad (17/85).

A.1. PATRÓN CONTINUO CON VARIABILIDAD EN EL EEGa

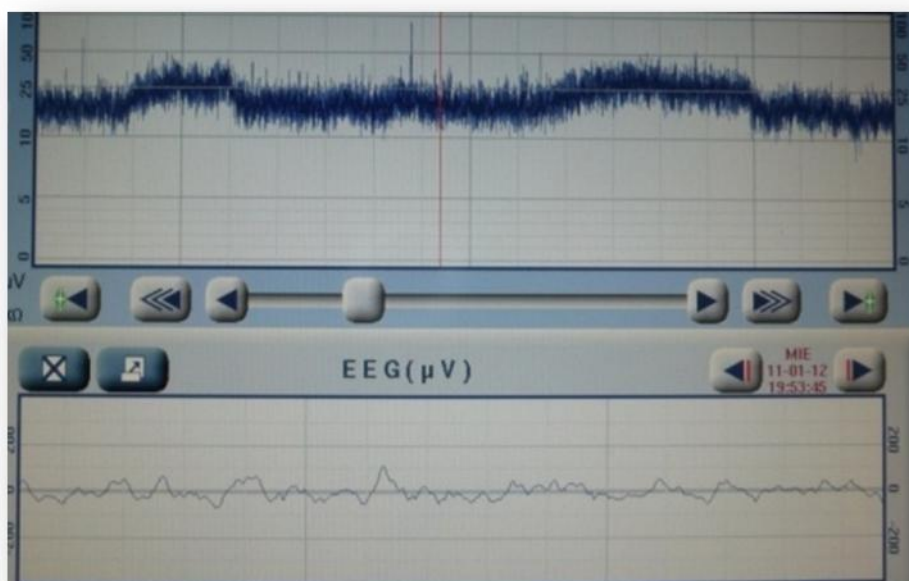
El patrón continuo con variabilidad (*Fig. 31*), se correspondió en el video EEG con un trazado normal (16/50 registros, 32 %), lentificado -actividad delta-theta-reactivo (16/50 registros, 32 %), asimetría interhemisférica -lentificación, atenuación de voltaje- (16/50 registros, 32 %) o ritmos rápidos medicamentosos (2/50 registros, 4 %).

Tabla 16.

Tabla 16. *Actividad cerebral basal en video EEG que se corresponde con un patrón continuo con variabilidad en el EEGa.*

ACTIVIDAD CEREBRAL BASAL EN VIDEO EEG	N
No realizado video EEG	18
Normal	16
Lentificado simétrico reactivo	16
Lentificado asimétrico reactivo	9
Hipovoltado asimétrico reactivo	7
Ritmos rápidos medicamentosos	2
Total registros EEGa	68

Fig. 31. Patrón continuo con variabilidad en el EEGa.



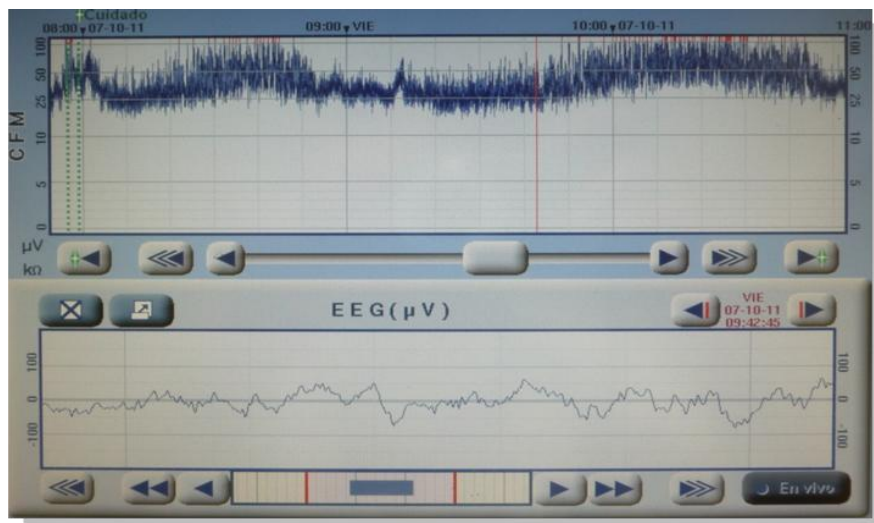
Trazado estrecho con variabilidad con límite inferior entre 10-25 μ V y límite superior entre 25-50 μ V.

Las figuras de los diferentes registros obtenidos con el video EEG que se corresponden con un patrón continuo con variabilidad en el EEGa se muestran a continuación a través de casos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio.

CASO 1.

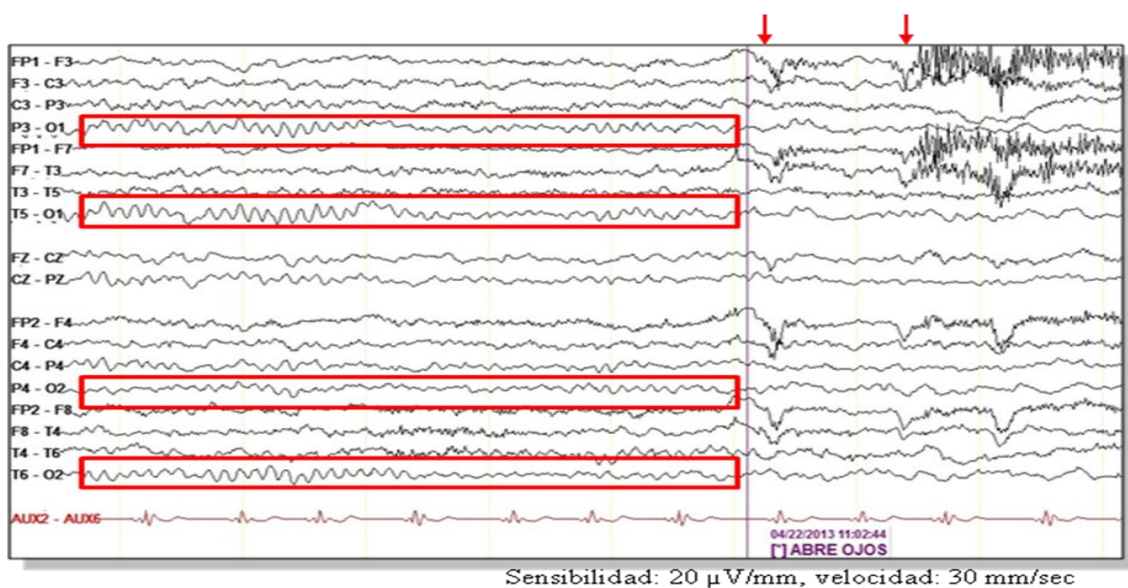
Niño de 5 años con meningitis neumocócica que presentó deterioro del nivel de conciencia e hipertensión intracraneal las primeras horas de su ingreso, precisando suero salino hipertónico con posterior normalización del estado neurológico y del doppler transcraneal. Los registros con video EEGa y EEG fueron normales (**Fig. 32 y 33**). La RM cerebral no mostró alteraciones. Presentó evolución favorable sin focalidad neurológica al alta. *Este paciente corresponde al N° 14 en la **Tabla 9.b**.*

Fig. 32. Patrón continuo con variabilidad en el EEGa.



Trazado estrecho con variaciones sinusoidales, con límite inferior próximo entre 10- 25 μV y superior en 50 μV , incluso algunas zonas muestran voltaje próximo a 100 μV .

Fig. 33. Actividad eléctrica cerebral basal normal en Video EEG.

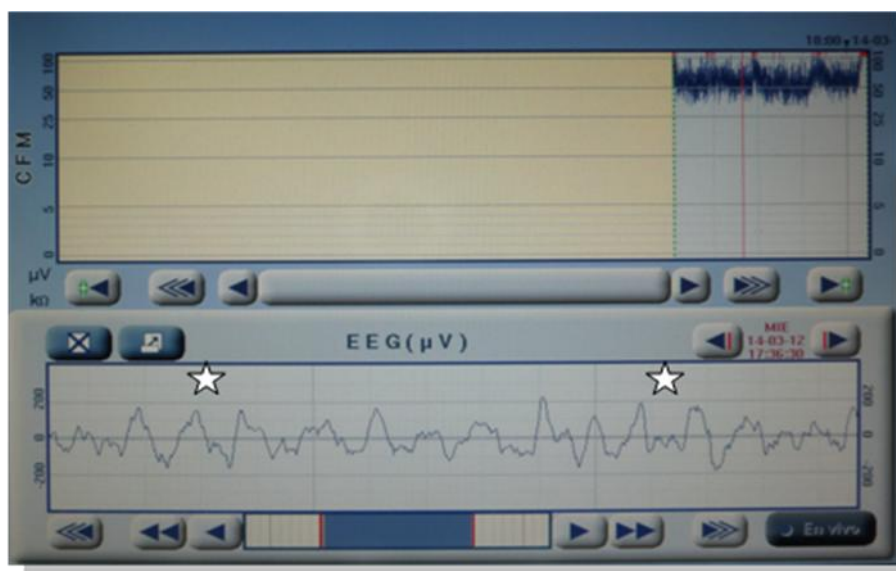


Actividad basal normal en vigilia con ritmo posterior a 8 Hz (en O1 y O2, en rectángulos) que aparece al cerrar los ojos y se bloquea con la apertura de los mismos. Artefacto de parpadeo en FP1 y FP2 (flechas) y artefacto muscular en FP1, F3 y F7.

CASO 2.

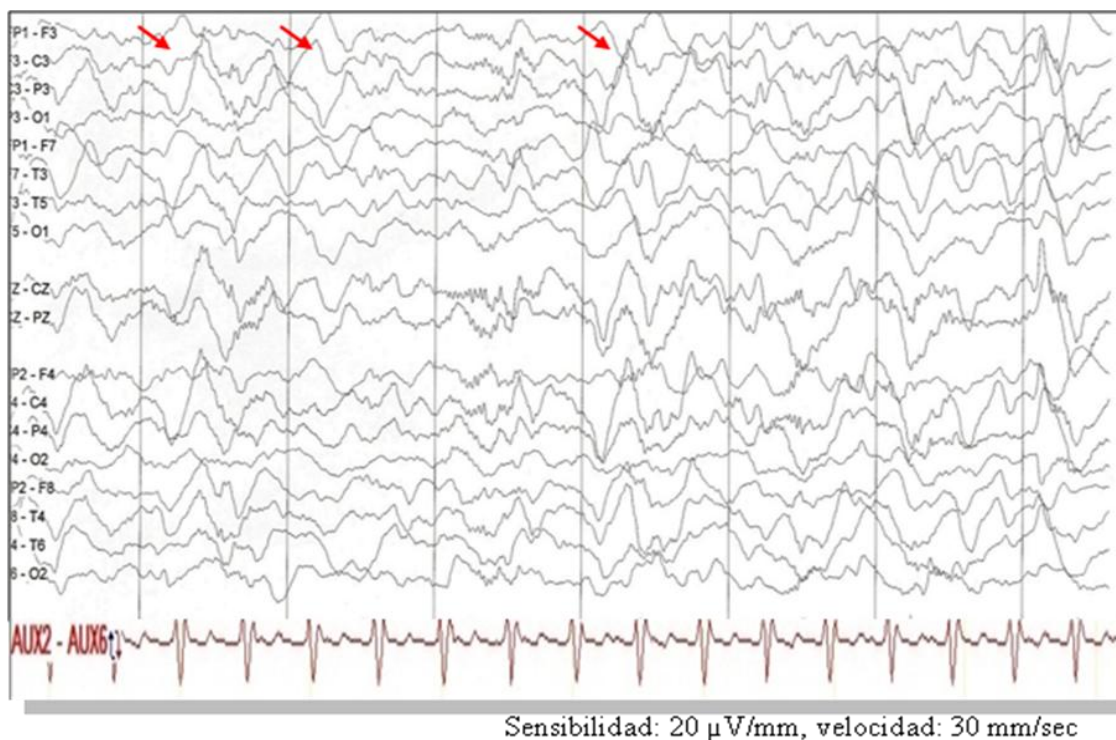
Niño de 11 años con encefalopatía de causa desconocida que presentó deterioro del nivel de conciencia (SCG10) y episodios de agitación durante las primeras 24 horas del ingreso. El EEGa mostró un trazado continuo hipervoltado (**Fig. 34**) y el EEG una actividad delta generalizada reactiva (**Fig. 35**), sin anomalías epileptiformes. Evolucionó favorablemente con normalización del EEG a la semana. Este paciente *corresponde al N° 16 en la **Tabla 10.a.***

Fig. 34. Patrón continuo con variabilidad en el EEGa.



Trazado estrecho con límite inferior entre 25-50 μV y límite superior $\approx 100 \mu V$, sin crisis epilépticas, que en el registro EEG corresponde a ondas lentas de gran voltaje (estrellas) similares a la actividad delta registrada en el video EEG.

Fig. 35. Registro video EEG lentificado simétrico y reactivo.

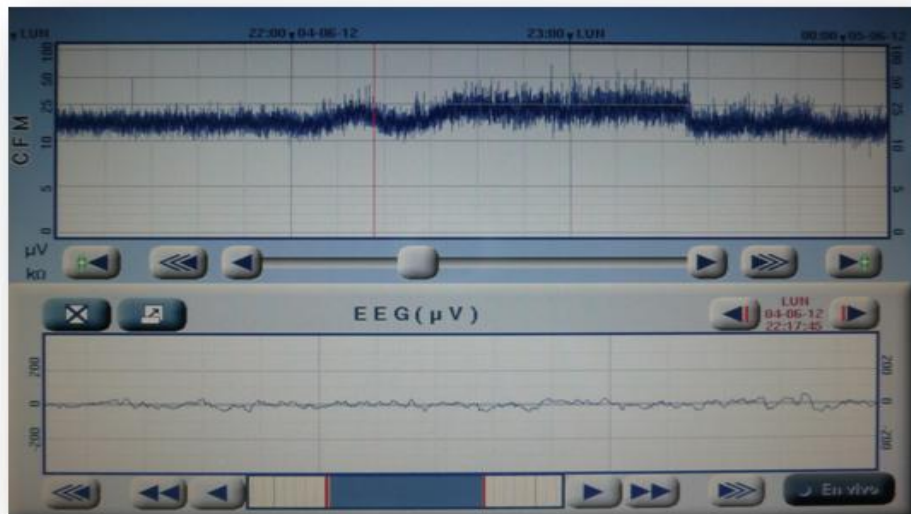


El video EEG muestra una actividad delta generalizada reactiva (flechas), sin anomalías epileptiformes.

CASO 3.

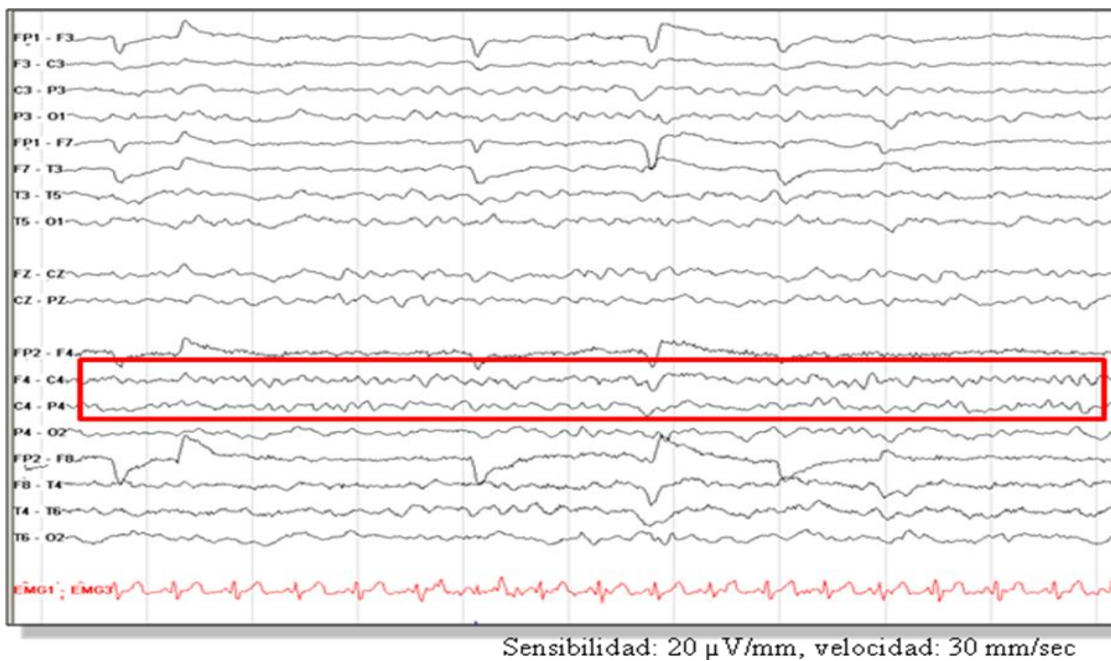
Niño de un año y medio con infección respiratoria y shock séptico, precisó ventilación mecánica y soporte inotrópico. Tras retirada de sedoanalgesia se objetivó hemiparesia derecha. La RM cerebral fue compatible con lesión isquémica de la arteria cerebral media izquierda. El EEGa presentó un patrón continuo con variabilidad (*Fig. 36*) que se correspondió en el EEG con asimetría interhemisférica con disminución del voltaje del hemisferio izquierdo (*Fig. 37.a y 37.b*). Este paciente *corresponde al N° 58 en la Tabla 15.*

Fig. 36. Registro continuo con variabilidad en el EEGa.



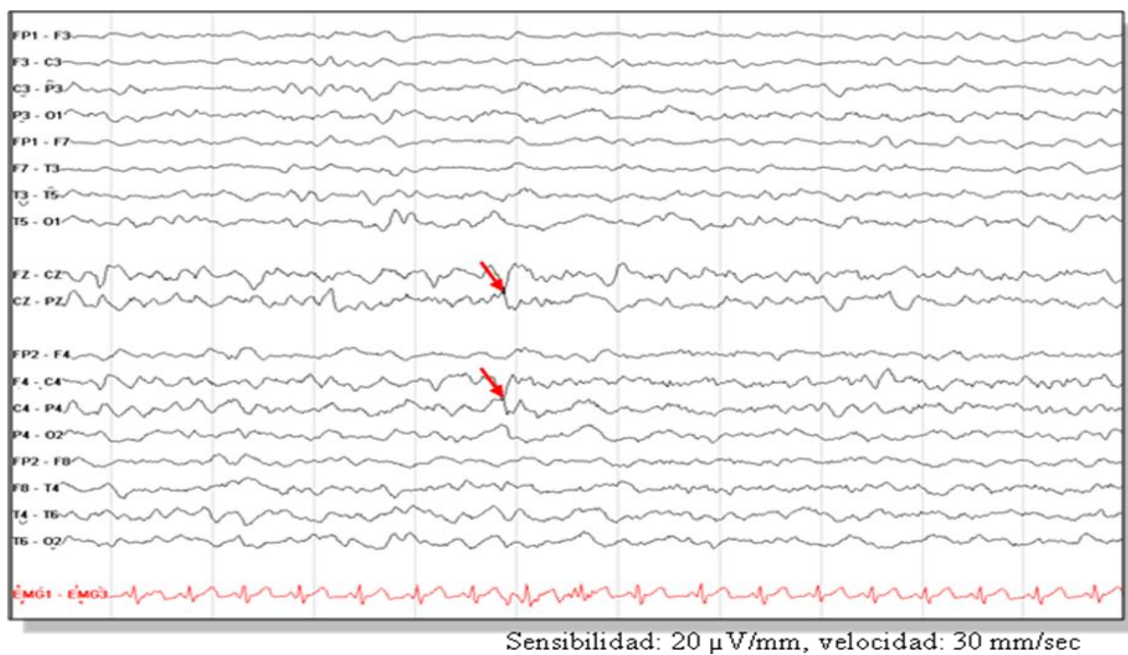
Trazado estrecho con límite inferior en 10-25 μ V y superior en 25 μ V, y algunas zonas próximas a 50 μ V, sin crisis epilépticas.

Fig. 37.a. Video EEG con asimetría interhemisférica



Registro en vigilia: ritmo mu (rectángulo) en región central derecha, suprimido en el hemisferio izquierdo.

Fig. 37.b. Video EEG en sueño NREM.

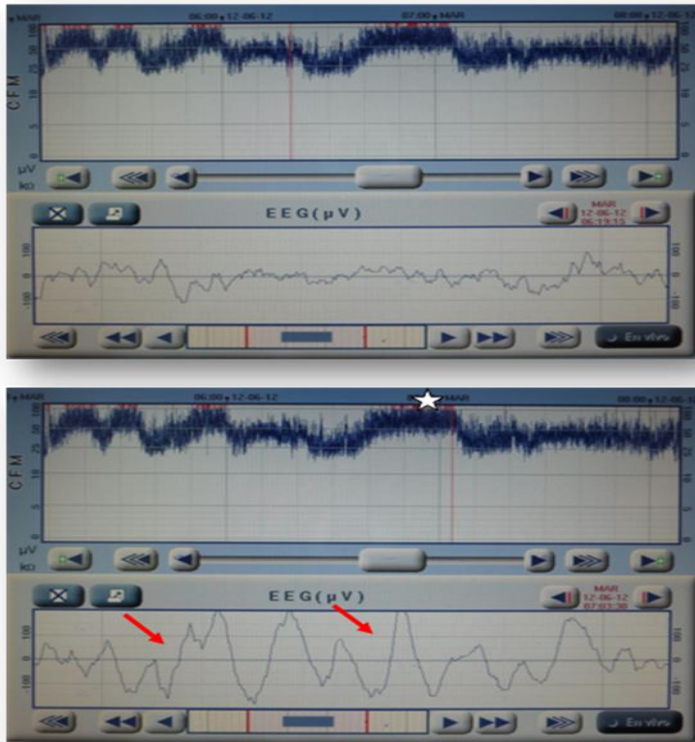


Ondas agudas del vértex en región central derecha y vértex (flechas), ausentes en hemisferio izquierdo. El hemisferio izquierdo también muestra menor voltaje que el derecho.

CASO 4.

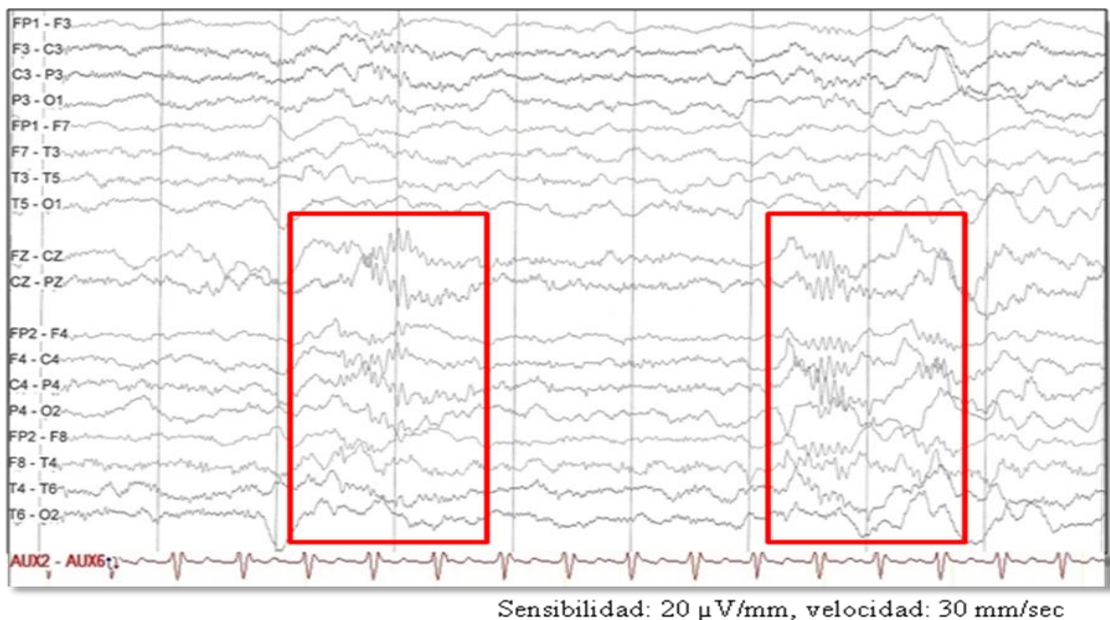
Niña de 5 años con meningoencefalitis tuberculosa que presentó lesiones isquémicas focales en ganglios basales derechos, tálamo izquierdo y subcorticales. El EEGa mostró un trazado continuo con variabilidad (*Fig. 38*) que se correspondió en el video EEG con una actividad basal lentificada con asimetrías durante el sueño (*Fig. 39*). Evolucionó favorablemente sin focalidad neurológica ni crisis epilépticas. Este paciente *corresponde al N° 11 de la Tabla 9.b.*

Fig. 38. Patrón continuo con variabilidad en el EEGa:



Presenta trazados de voltaje 25-50 μV alternando con trazados de mayor voltaje (50-100 μV) (estrella) que en la línea de EEG corresponden a ondas lentas de gran amplitud (flechas), similares a la actividad delta en el video EEG.

Fig. 39. Video EEG durante el sueño.

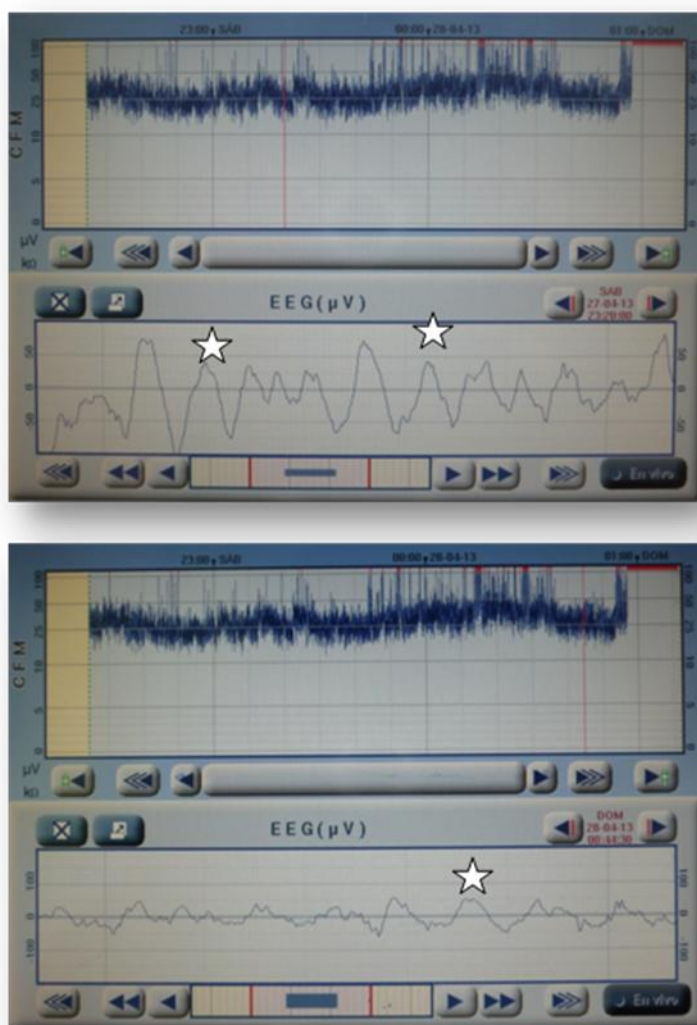


Asimetría interhemisférica con presencia de husos de sueño en el hemisferio derecho (rectángulos) y suprimidos en el hemisferio izquierdo, en probable relación con las lesiones en el tálamo izquierdo.

CASO 5.

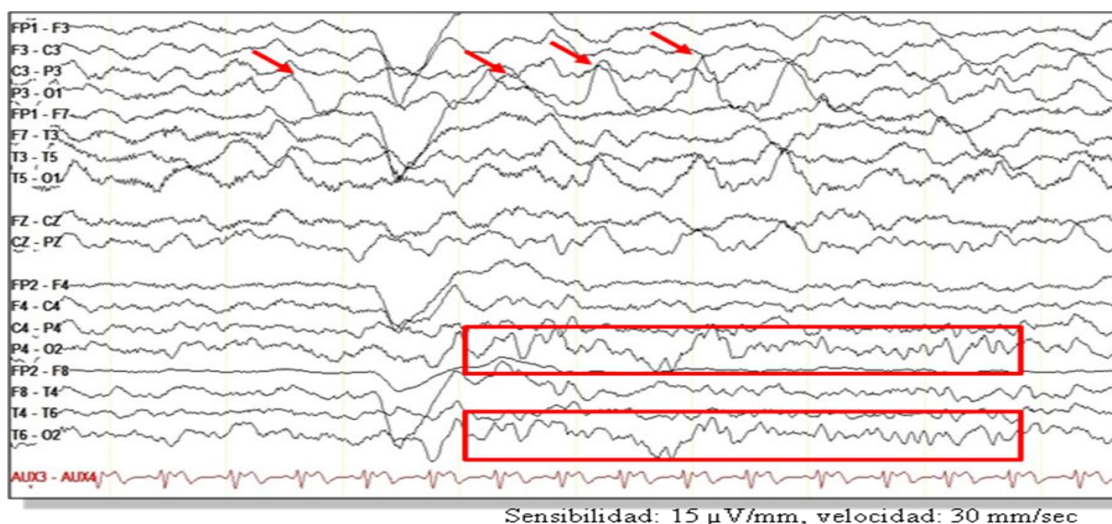
Niño de 6 años con encefalitis por anti-NMDA, con afectación de ambos hipocampos en la RM cerebral. El EEGa mostró un patrón continuo con variabilidad sin presentar crisis epilépticas (**Fig. 40**) y el video EEG objetivó asimetría interhemisférica con ritmo posterior en el hemisferio derecho (rectángulos) y ausente en el izquierdo con lentificación del mismo (flechas) (**Fig. 41**). Este paciente *corresponde al N° 31 de la Tabla 10.c.*

Fig. 40. Patrón continuo con variabilidad en el EEGa.



Trazado estrecho con límite inferior entre 10-25 µV y superior en 50 µV. La línea de EEG muestra ondas lentas (estrellas) similares a la actividad delta del hemisferio cerebral izquierdo en el video EEG.

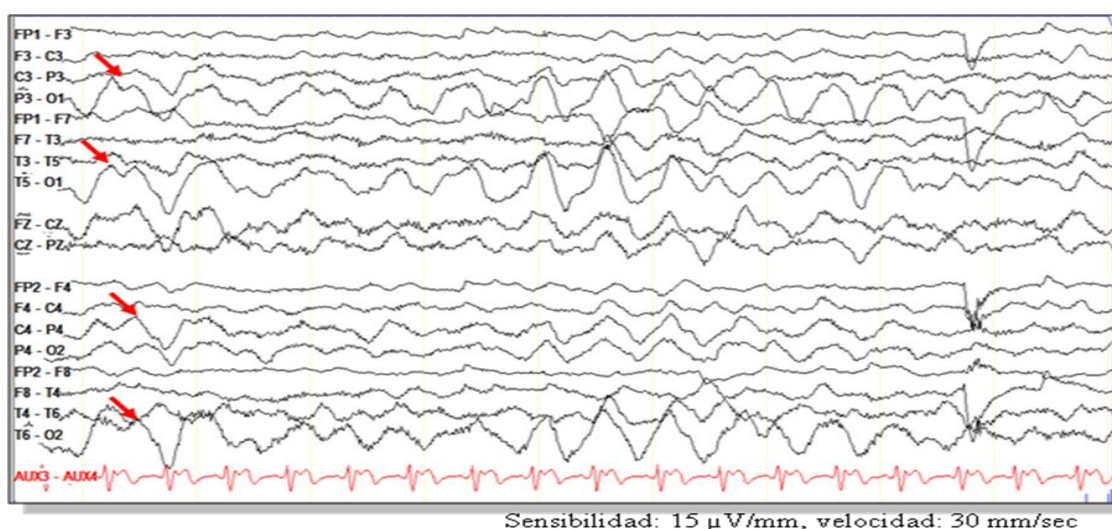
Fig. 41. Video EEG con asimetría interhemisférica.



Registro en vigilia: ritmo posterior a 8 Hz en el hemisferio derecho (O2, cuadrados), ausente en el hemisferio izquierdo que se encuentra lentificado (flechas).

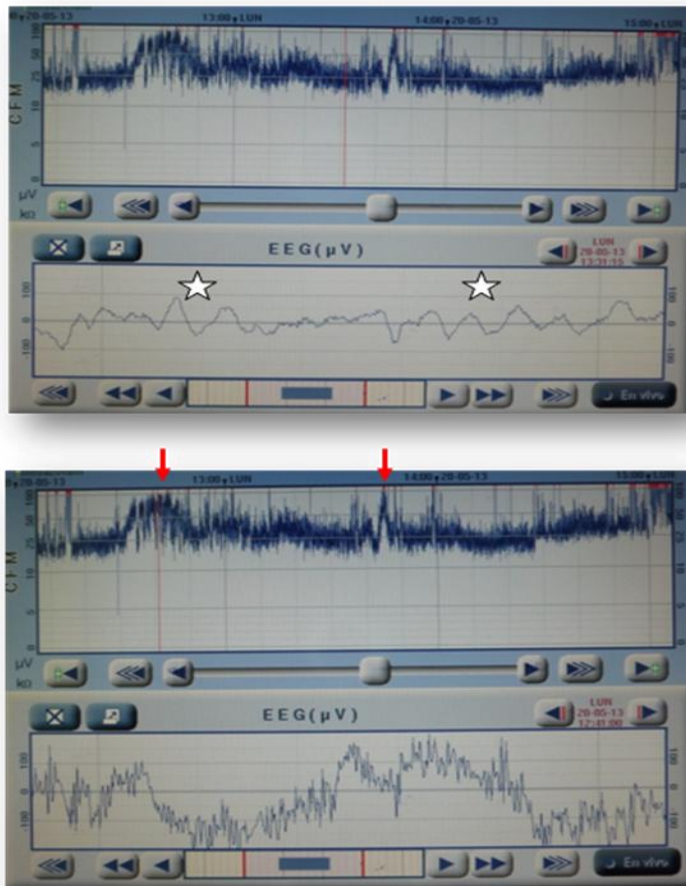
En los días posteriores evolucionó de forma desfavorable con mayor lentificación en cuadrantes posteriores (**Fig. 42**) que también se registró en el EEGa (**Fig. 43**), presentando movimientos mioclónicos y distónicos de predominio en el lado derecho del cuerpo, que simulaban crisis epilépticas pero sin corresponderse con actividad crítica en el EEG (**Fig. 44 y 45**). Aunque al alta de la UCIP presentó grave afectación neurológica, a los 6 meses tuvo evolución favorable.

Fig. 42. Registro de video EEG.



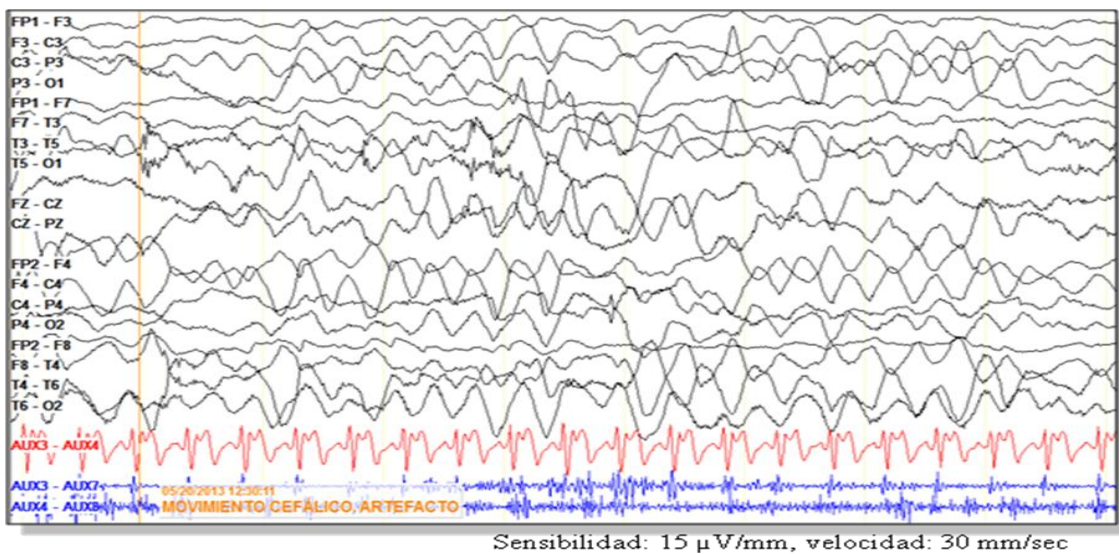
Lentificación en cuadrantes posteriores de ambos hemisferios (flechas).

Fig. 43. Patrón continuo con variabilidad en el EEGa.



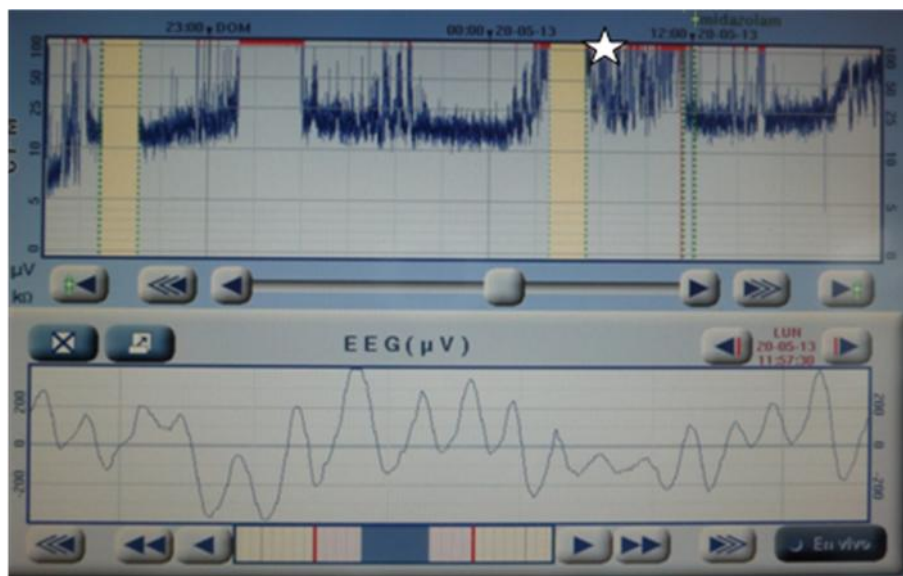
Trazado estrecho con límite inferior entre 10-25 μV y superior en 50 μV . La línea de EEG muestra ondas lentas (estrellas) similares a la actividad delta de los cuadrantes posteriores en el video EEG. Las zonas del trazado con mayor voltaje ($\approx 100 \mu\text{V}$) corresponden a artefacto muscular que simulan crisis epilépticas (flechas).

Fig. 44. Registro de video EEG.



Presenta episodios de agitación con movimientos repetitivos de la cabeza que simulan crisis con afectación de cuadrantes posteriores de ambos hemisferios.

Fig. 45. Patrón continuo en el EEGa.

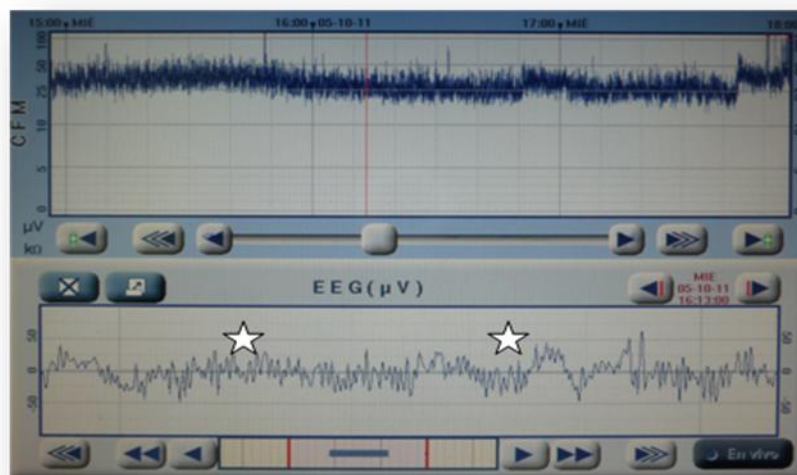


Ondas lentas rítmicas que simulan crisis epilépticas (estrellas), provocados por movimientos repetitivos de la cabeza. Estos cambios similares a los registrados en el video EEG (Fig. 44).

CASO 6.

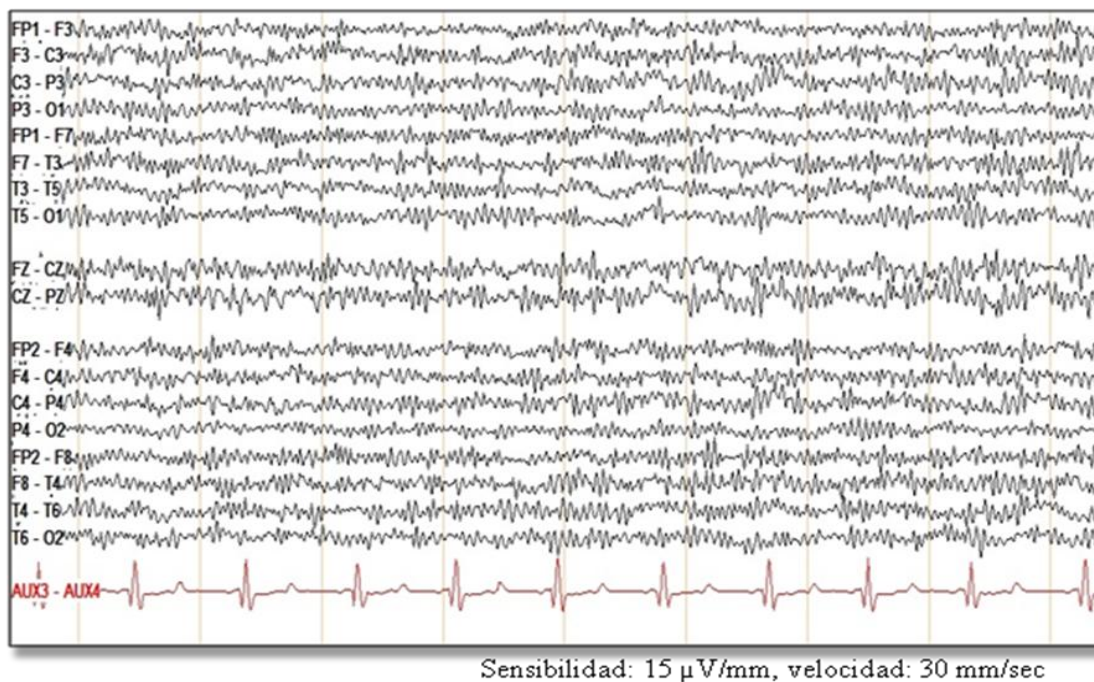
Niño de 4 años que sufrió una parada cardiorrespiratoria durante 8 minutos tras episodio de atragantamiento. Se indujo hipotermia terapéutica durante 36 horas, permaneciendo el paciente sedoanalgesiado y con relajantes musculares. Durante ese tiempo el registro EEGa mostró patrón continuo con ondas agudas rápidas (Fig. 46) que se correspondían con ritmos rápidos medicamentosos en el video EEG (Fig. 47), sin crisis epilépticas. Los potenciales evocados somatosensoriales de tronco y RM cerebral fueron normales. Evolucionó de forma favorable sin secuelas neurológicas. Este paciente *corresponde al N° 50 de la Tabla 14.*

Fig. 46. Patrón continuo con variabilidad en el EEGa.



Trazado estrecho con límite inferior entre 10-25 μ V y superior en 50 μ V. La línea de EEG muestra ondas agudas rápidas (estrellas) que se corresponden a ritmos rápidos medicamentosos registrados en el video EEG (Fig. 47).

Fig. 47. Registro video EEG.



Ritmos rápidos medicamentosos por midazolam.

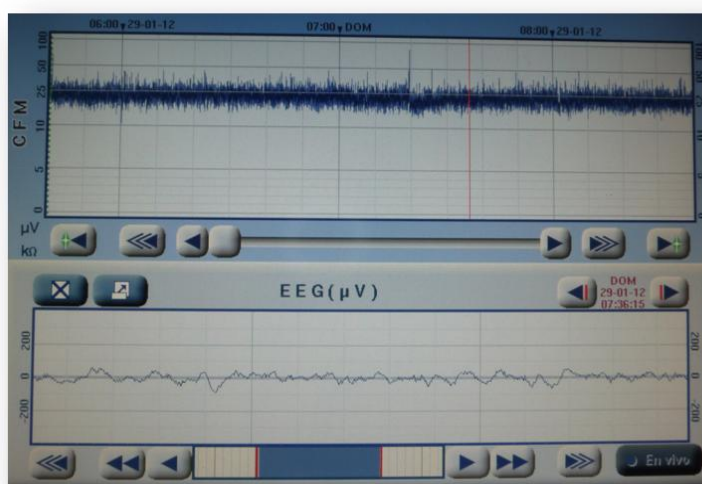
A.2. PATRÓN CONTINUO SIN VARIABILIDAD EN EL EEGa

El patrón continuo sin variabilidad (**Fig. 48**) se correspondió con registros patológicos en el video EEG como fueron trazados lentificados (3/7 registros) o de bajo voltaje con descargas epileptiformes periódicas bilaterales (BiPLED'S) (4/7 registros), todos ellos arreactivos. **Tabla 17**.

Tabla 17. Actividad cerebral basal en video EEG que se corresponde con un patrón continuo sin variabilidad en el EEGa.

ACTIVIDAD CEREBRAL BASAL EN VIDEO EEG	N
No realizado video EEG	10
Lentificado simétrico arreactivo	3
Hipovoltado simétrico arreactivo con BiPLED'S	4
Total registros EEGa	17

Fig. 48. Patrón Continuo sin variabilidad en EEGa.



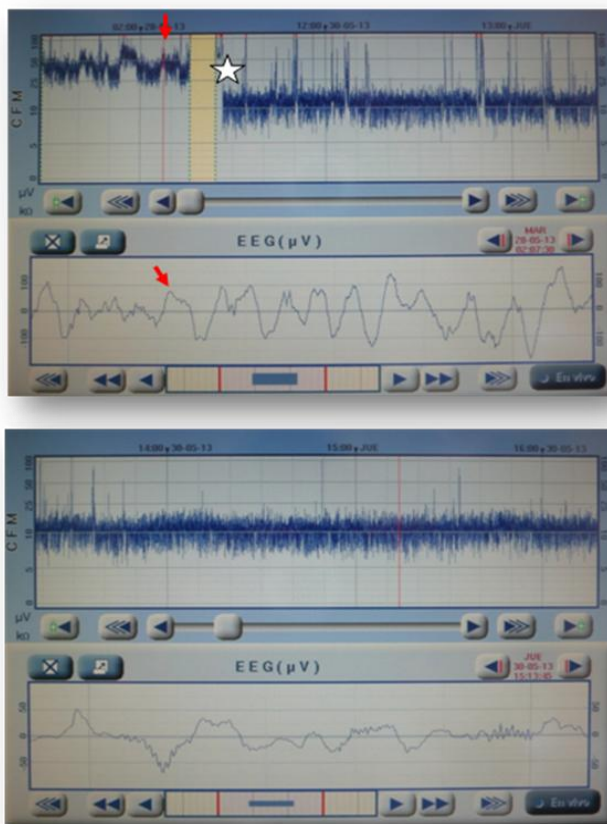
Trazado estrecho sin variabilidad con límite inferior entre 10-25 μV y superior entre 25-50 μV .

Las figuras de los diferentes registros obtenidos con el video EEG que se corresponden con un patrón continuo sin variabilidad en el EEGa se muestran a continuación a través de casos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio.

CASO 7.

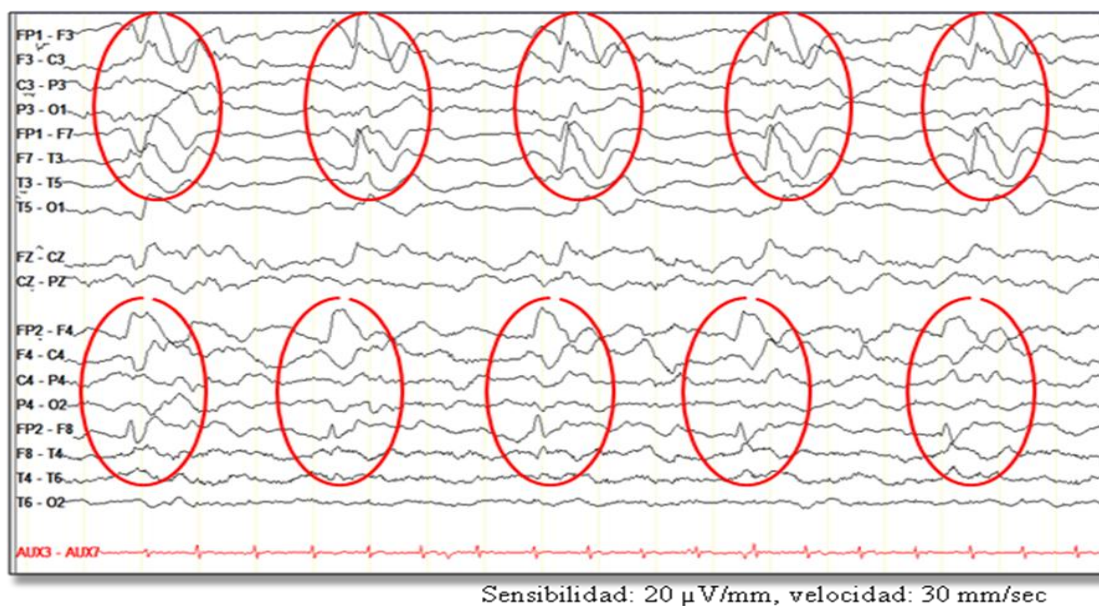
Niño de 13 años con encefalitis herpética, que debutó con disartria y deterioro del nivel de conciencia (SCG 10). La RM cerebral objetivó afectación de áreas fronto-temporales izquierdas y frontal derecha. El EEGa mostró inicialmente un patrón continuo hipervoltado con ondas lentas (**Fig. 49**) que se correspondían en el video EEG con descargas epileptiformes lateralizadas periódicas independientes en regiones fronto-temporal izquierda y frontal derecha (BiPLED'S) (**Fig. 50**). Presentó estatus epiléptico tónico-clónico y edema cerebral que precisó perfusión de midazolam, intubación y soporte inotrópico para mantener presión de perfusión cerebral adecuada. Tras ceder los patrones críticos, el video EEG mostró un registro hipovoltado simétrico arreactivo con persistencia de BiPLED'S (**Fig. 51**). Previo al alta de la UCIP el video EEG presentó asimetría interhemisférica con mayor afectación del hemisferio cerebral izquierdo (**Fig. 52**) y el EEGa mejoró presentando un patrón continuo con variabilidad. El paciente evolucionó con grave afectación neurológica y alteración del comportamiento. Este paciente *corresponde al N° 15 de la **Tabla 9.b***.

Fig. 49. Registro EEGa.



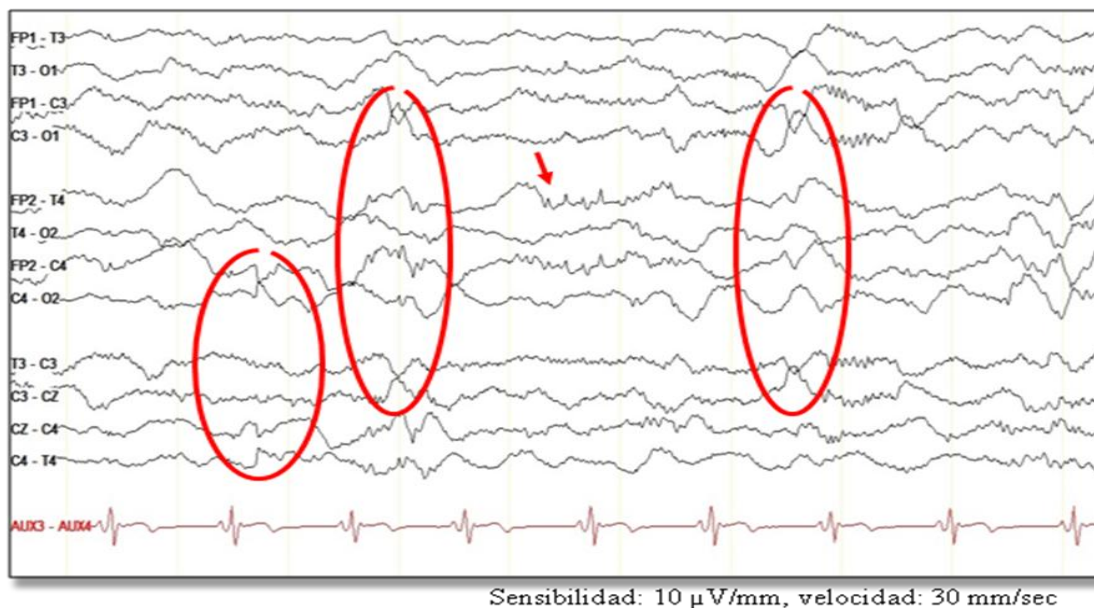
Patrón continuo con límite inferior $25\mu\text{V}$ y superior $50-100\mu\text{V}$, sin claros patrones críticos, con ondas lentas (flecha) en la línea de EEG que se correspondían con BiPLED'S en el video EEG. Tras inicio de perfusión de midazolam (estrella) el registro disminuye de voltaje (límite inferior $5-10\mu\text{V}$ y superior entre $10-25\mu\text{V}$) siendo continuo sin variabilidad.

Fig. 50. Registro de video EEG.



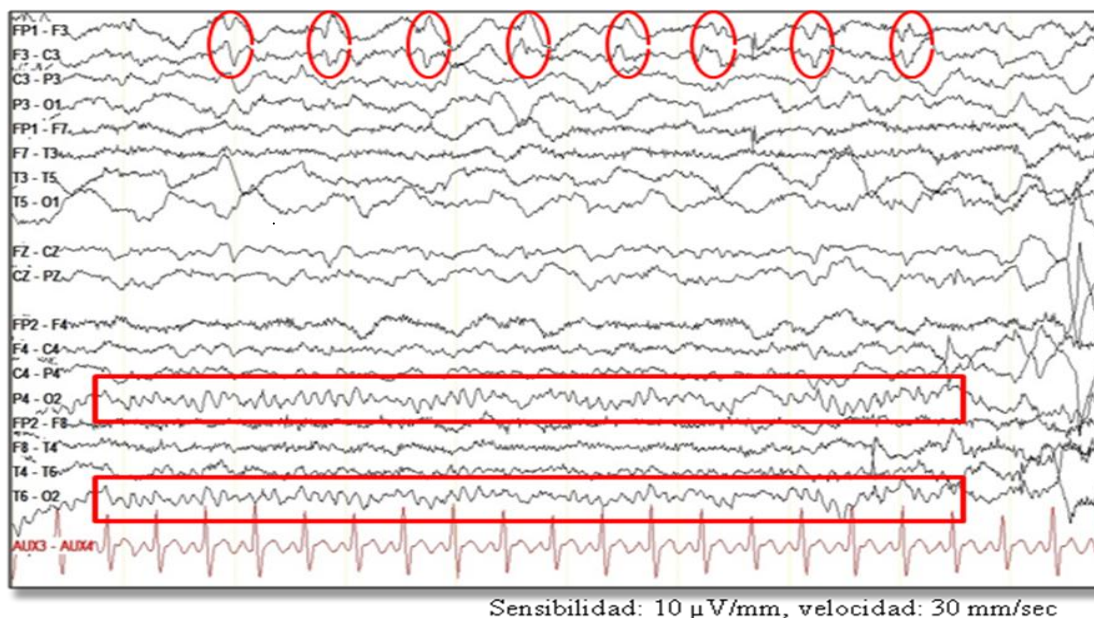
Actividad basal con atenuación del voltaje y BiPLED'S en regiones fronto-temporal izquierda y frontal derecha (círculos).

Fig. 51. Registro de video EEG.



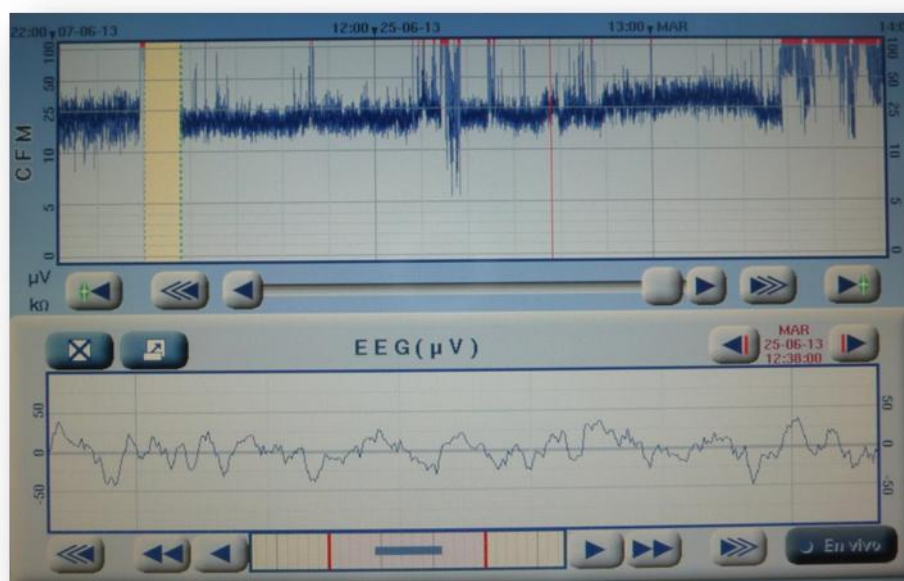
En controles sucesivos persisten BiPLED'S o PLED'S en regiones centrales, con anomalías epileptiformes intercríticas (flecha) sin crisis epilépticas.

Fig. 52. Registro de video EEG.



Previo al alta, se realiza EEG de control que muestra asimetría interhemisférica con ritmo posterior en el hemisferio derecho (8 Hz en O2, rectángulos), ausente en el izquierdo y con PLED'S en F3 (círculos). Este registro se corresponde con un patrón continuo con variabilidad en el EEGa (Fig. 53)

Fig. 53. Patrón continuo con variabilidad en el EEGa.

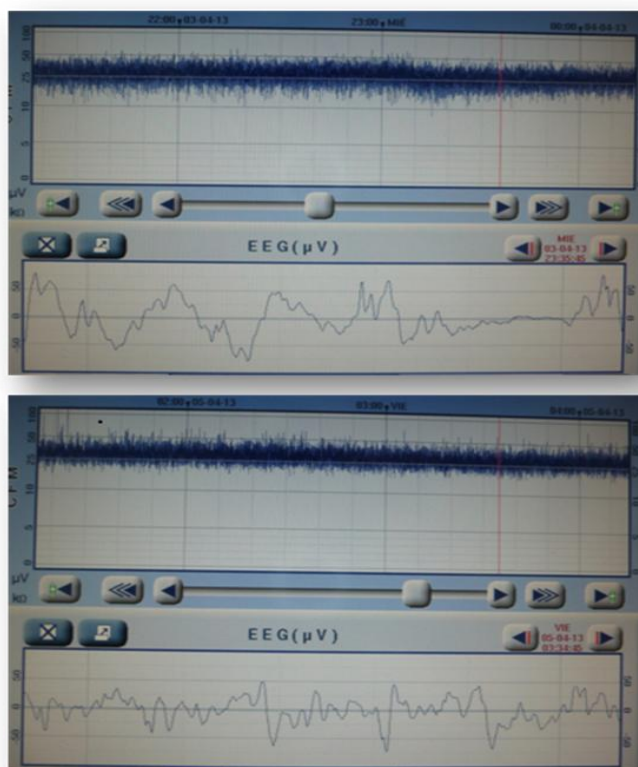


Trazado estrecho con límite inferior entre 10-25 μ V y superior entre 25 y 50 μ V. Sin crisis epilépticas.

CASO 8.

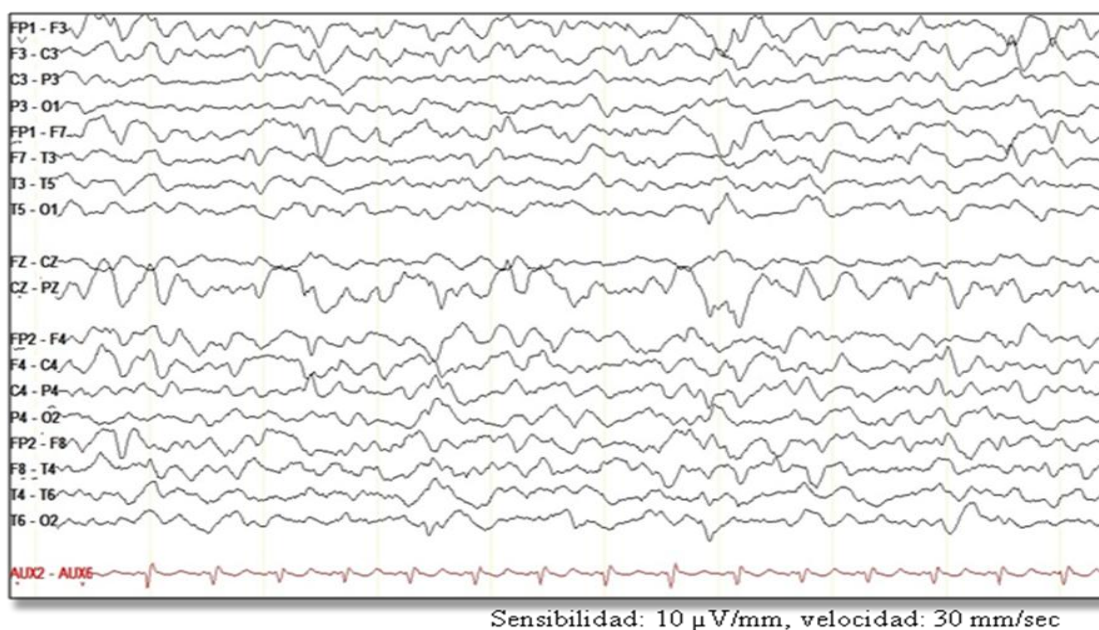
Paciente de 13 años que sufrió parada cardiorrespiratoria por crisis asmática grave. Se indujo hipotermia terapéutica durante 48 horas. El registro EEG mostró una actividad basal muy suprimida durante las primeras 9 horas con cambio posterior a patrón brote-supresión y a las 36 horas apareció un patrón continuo sin variabilidad en el EEGa (*Fig. 54*) que se correspondió con una actividad lentificada arreactiva en el video EEG (*Fig. 55*). Al 6º día del ingreso evolucionó a muerte encefálica. Esta paciente *corresponde al N° 52 en la Tabla 14.*

Fig. 54. Patrón continuo sin variabilidad en el EEGa.



Trazados estrechos con límite inferior entre 10-25 μ V y superior entre 25-50 μ V, sin crisis epilépticas.

Fig. 55. Registro de video EEG.



Actividad theta-delta irregular continua, arreactiva.

B) PATRÓN DISCONTINUO EN EL EEGa

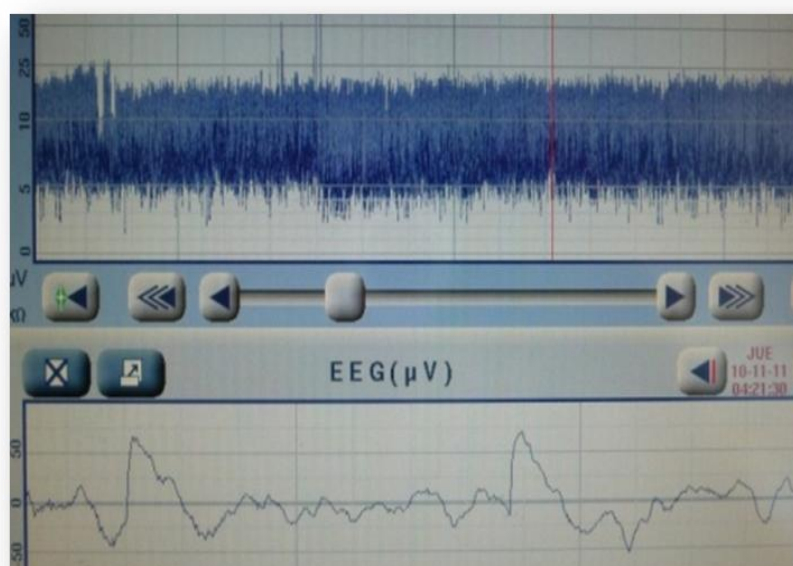
El patrón discontinuo (*Fig. 56*) (**10/130 registros, 7,6%**) se correspondió en el video EEG con un registro lentificado (1/5 registros) o hipovoltado (4/5 registros) arreactivos, con numerosas anomalías epileptiformes, siendo registros patológicos.

Tabla 18

Tabla 18. Actividad cerebral basal en video EEG que se corresponde con un patrón discontinuo en el EEGa.

ACTIVIDAD CEREBRAL BASAL EN VIDEO EEG	N
No realizado video EEG	5
Lentificado simétrico arreactivo	1
Hipovoltado simétrico arreactivo con anomalías epileptiformes	2
Hipovoltado asimétrico arreactivo con anomalías epileptiformes	2
Total registros EEGa	10

Fig. 56. Patrón discontinuo en el EEGa



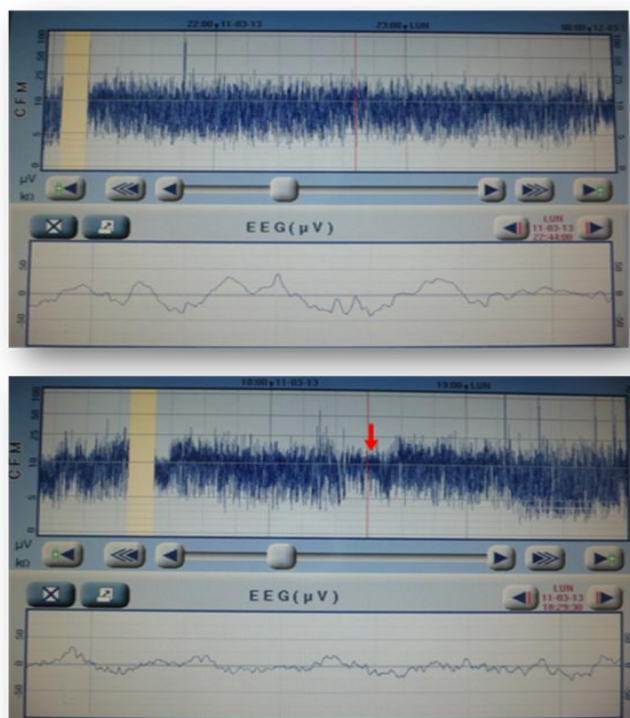
Trazado ancho con límite inferior < 5 μ V y límite superior > 10 μ V.

Las figuras de los diferentes registros obtenidos con el video EEG que se corresponden con un patrón discontinuo en el EEGa se muestran a continuación a través de casos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio.

CASO 9.

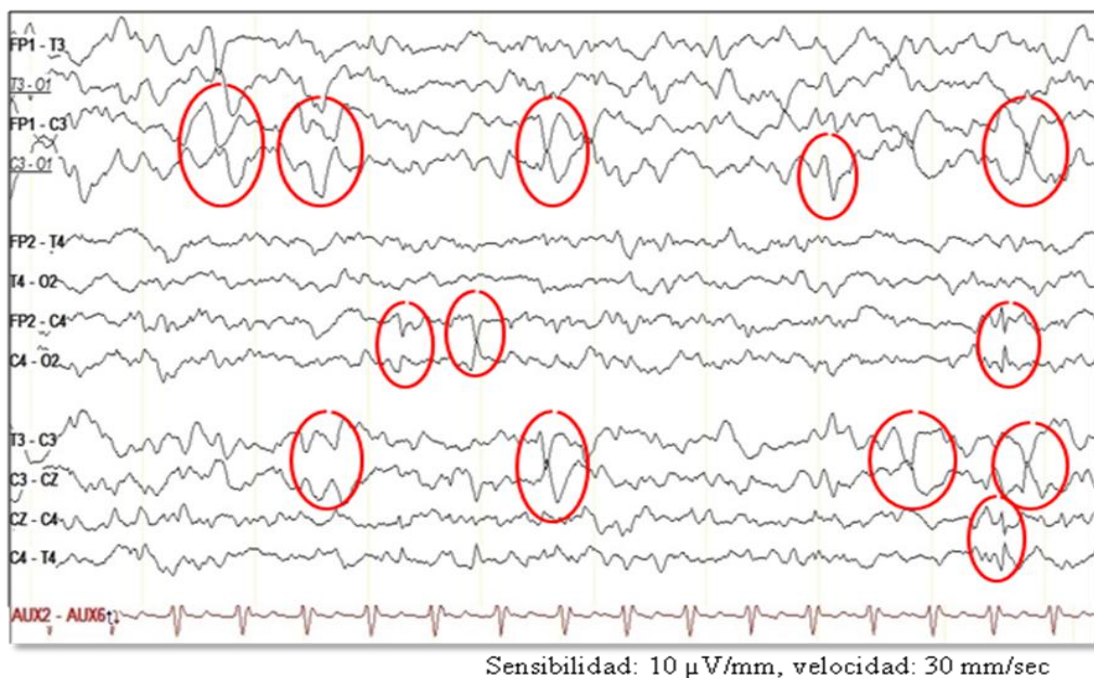
Niña de 1 mes y 15 días de vida con hematoma intraparenquimatoso parietal derecho, pequeñas colecciones subdurales y edema citotóxico bilateral, secundario a zarandeo. Debutó con numerosas crisis epilépticas precisando tratamiento antiepiléptico con fenobarbital, levetiracetam y midazolam en perfusión continua. Tras ceder las crisis epilépticas, el EEGa mostró un patrón discontinuo (**Fig. 57**) que se correspondía en el video EEG con disminución del voltaje de predominio en el hemisferio derecho y anomalías epileptiformes (**Fig. 58**). Al alta, presentó hemiparesia izquierda y epilepsia. Esta paciente *corresponde al N° 35 en la Tabla 11.*

Fig. 57. Patrón discontinuo en el EEGa.



Trazado ancho con límite inferior $< 5 \mu\text{V}$ y superior $> 10 \mu\text{V}$. Se detecta una crisis subclínica (flecha), que en la línea de EEG aparece un cambio en el trazado de base con una actividad rítmica con atenuación del voltaje.

Fig. 58. Registro de video EEG.

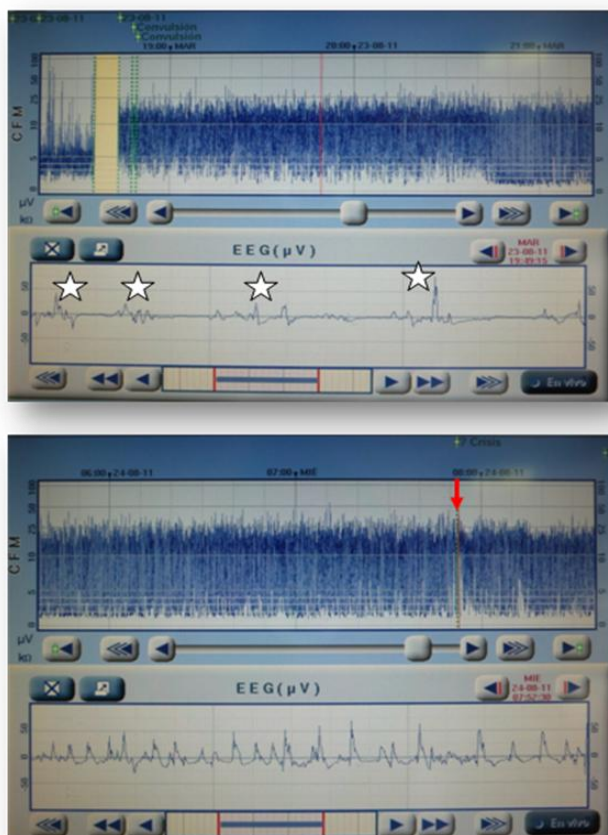


Disminución del voltaje de forma generalizada de predominio en el hemisferio derecho con anomalías epileptiformes (óvalos) en regiones centrales bilaterales (C4, C3 y Cz).

CASO 10.

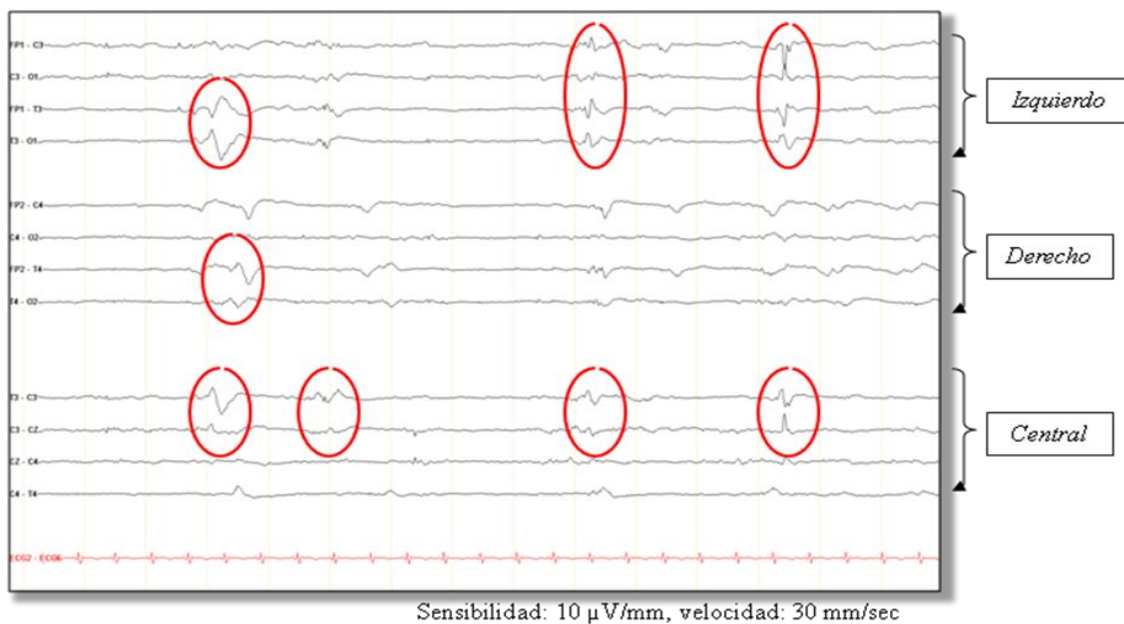
Niño de 50 días de vida con hematoma subdural en el lóbulo fronto-parietal izquierdo y hemorragia subaracnoidea frontal izquierda de causa desconocida. Debutó con numerosas crisis epilépticas precisando tratamiento con fenobarbital, fenitoína, midazolam y tiopental en perfusión continua, por refractariedad al tratamiento así como intervención neuroquirúrgica de los hematomas subdurales. Tras retirar tiopental, el EEGa mostró un patrón discontinuo (*Fig. 59*) que se correspondía en el video EEG con una actividad basal hipovoltada simétrica con anomalías epileptiformes multifocales (*Fig. 60*). Evolucionó con importantes secuelas neurológicas con tetraparesia espástica y afectación visual. Este paciente corresponde al N° 34 en la *Tabla 11*.

Fig. 59. Patrón discontinuo en el EEGa.



Trazado ancho con límite inferior $< 5 \mu V$ y superior $> 10 \mu V$. La línea de EEG muestra una actividad basal suprimida con numerosas anomalías epileptiformes (estrellas) y crisis eléctrica (flecha).

Fig. 60. Registro de video EEG.

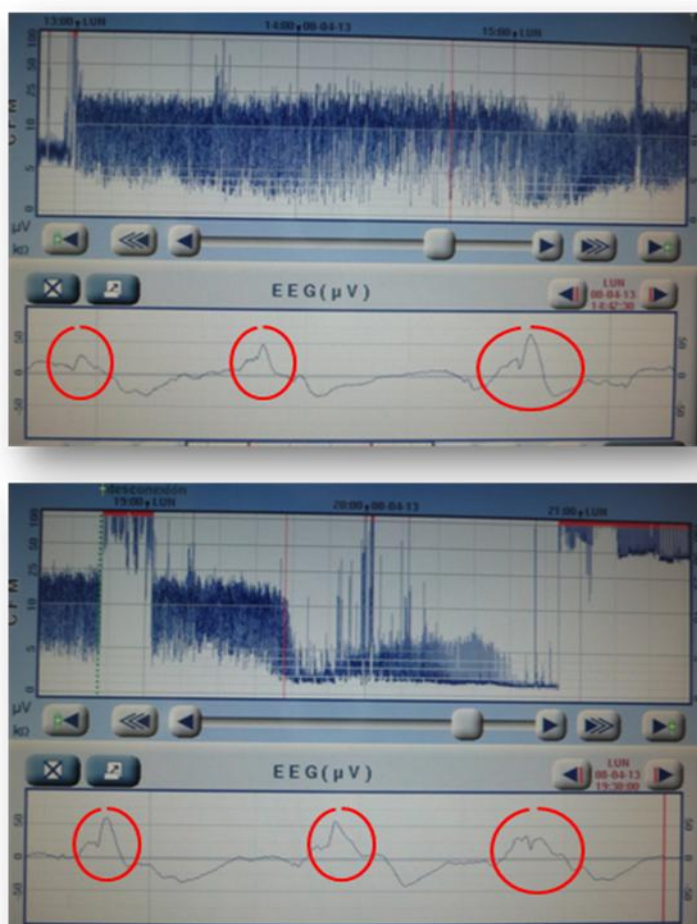


Actividad basal hipovoltada simétrica con anomalías epileptiformes multifocales (óvalos).

CASO 8.

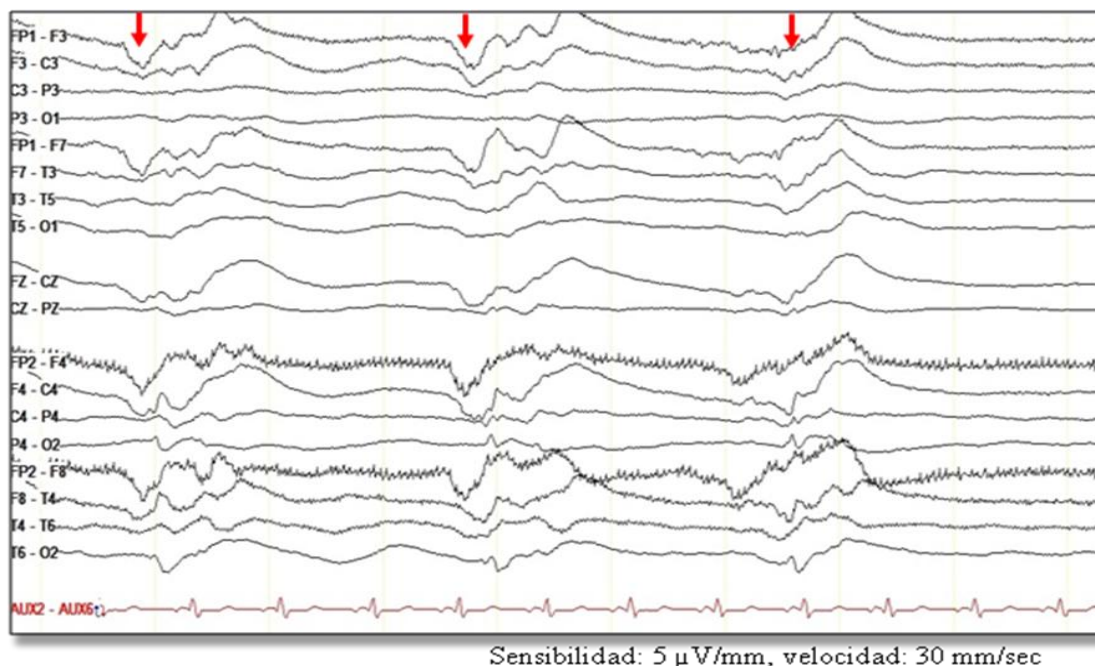
La paciente correspondiente a un caso previamente citado, que sufrió parada cardiorrespiratoria por crisis asmática grave y en la que se indujo hipotermia corporal durante 48 horas, tuvo una actividad basal muy suprimida durante las primeras 9 horas con cambio posterior a patrón brote-supresión y el 6º día del ingreso, presentó un trazado discontinuo en el EEGa (**Fig. 61**) que se correspondió con un EEG globalmente suprimido, con descargas epileptiformes periódicas generalizadas (GPED'S) (**Fig. 62**). La paciente evolucionó en pocas horas a muerte encefálica. Esta paciente *corresponde al N° 52 en la Tabla 14.*

Fig. 61. Patrón discontinuo en el EEGa.



Trazado ancho con límite inferior $< 5 \mu\text{V}$ y superior $> 10 \mu\text{V}$. Las ondas lentas de mayor voltaje que se registran simultáneamente la línea de EEG se corresponden con los GPED'S (óvalos) registrados en el video EEG.

Fig. 62. Registro de video EEG.



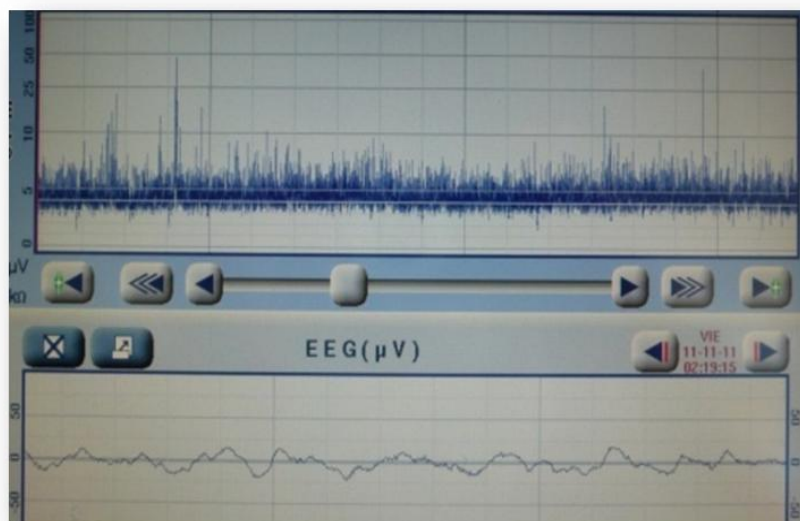
Actividad basal muy hipovoltada globalmente con GPED'S (flechas).

C) PATRÓN CONTINUO DE BAJO VOLTAJE EN EL EEGa

El patrón continuo de bajo voltaje (*Fig. 63*) (7/130 registros, 5,4 %) se correspondió en el video EEG con una actividad eléctrica cerebral basal hipovoltada arreactiva (6/6 registros), registro muy patológico. *Tabla 19*.

Tabla 19. Actividad cerebral basal en video EEG que se corresponde con un patrón continuo de bajo voltaje en el EEGa

ACTIVIDAD CEREBRAL BASAL EN VIDEO EEG	N
No realizado video EEG	1
Hipovoltado simétrico arreactivo	6
Total registros EEGa	7

Fig. 63. Patrón continuo de bajo voltaje

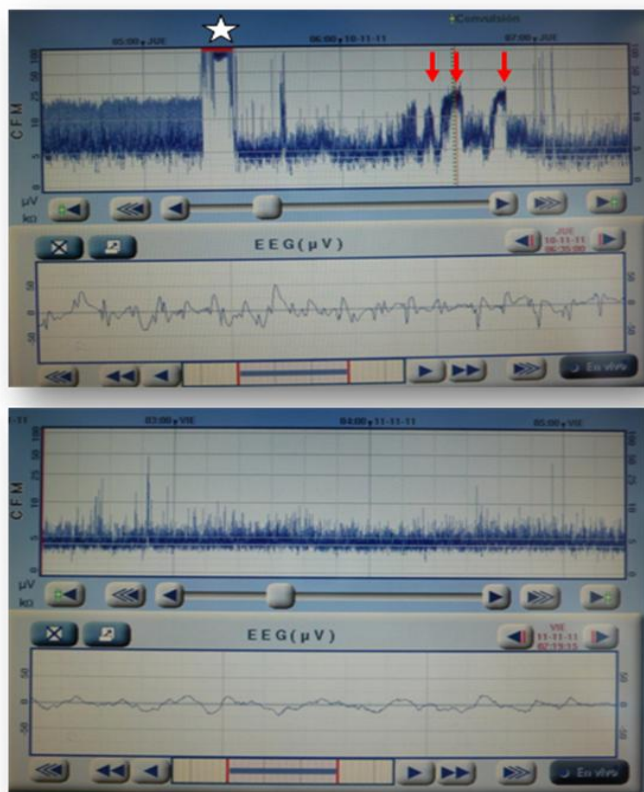
Trazado estrecho con límite inferior <math><5 \mu V</math> y superior <math><10 \mu V</math>.

Las figuras de los diferentes registros obtenidos con el video EEG que se corresponden con un patrón continuo de bajo voltaje en el EEGa se muestran a continuación a través de casos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio

CASO 11.

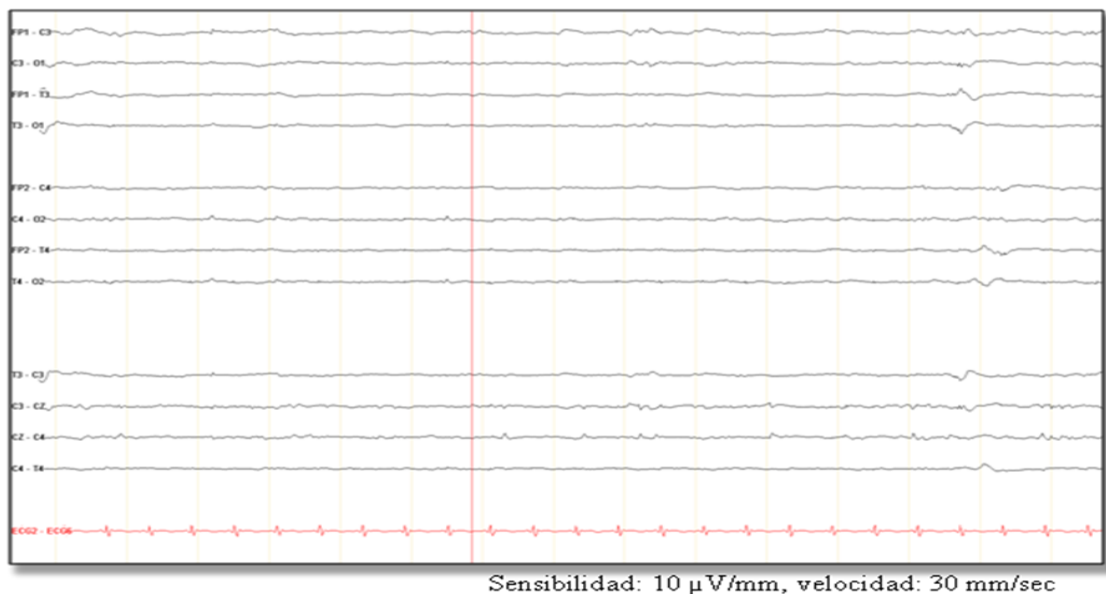
Niño de 10 meses ingresado en la UCIP por shock séptico y parada cardiorrespiratoria de corta duración (≈ 1 minuto). Preciso soporte inotrópico, ventilación mecánica y depuración extrarrenal con hemofiltración veno-venosa continua. El segundo día del ingreso presentó crisis eléctricas y subclínicas detectadas en el EEGa, añadiéndose al tratamiento medicación antiepiléptica con fenitoína, fenobarbital, levetiracetam y midazolam en perfusión. El EEGa mostró patrón de base continuo de bajo voltaje (**Fig. 64**) con su correspondiente actividad basal hipovoltada simétrica arreactiva en el video EEG (**Fig. 65**). Evolucionó de forma desfavorable con retraso psicomotor grave. Este paciente *corresponde al N° 54 en la Tabla 15.*

Fig. 64. Registro EEGa.



Patrón discontinuo inicial y tras desconexión del hemofiltro (estrella), aparece patrón continuo de bajo voltaje con crisis eléctricas (flechas) en el paciente con relajantes musculares. La línea de EEG muestra descargas epileptiformes rítmicas. Posteriormente patrón continuo de bajo voltaje sin crisis epilépticas.

Fig. 65. Registro de video EEG.

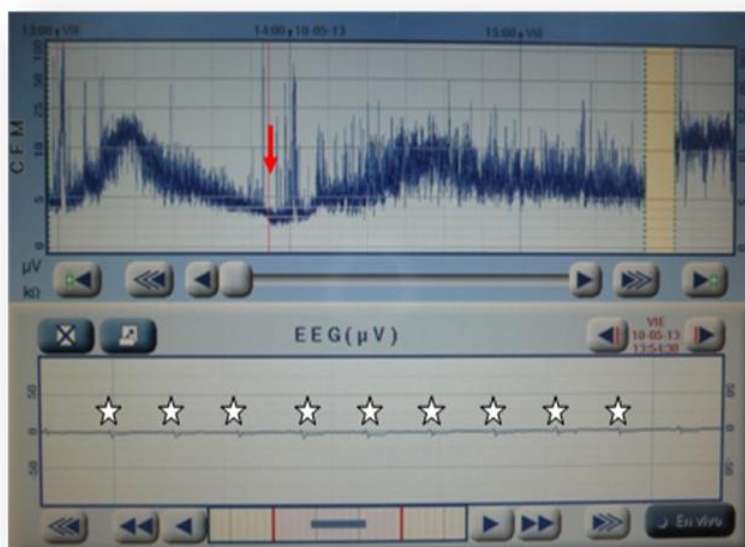


Actividad basal hipovoltada de forma generalizada.

CASO 12.

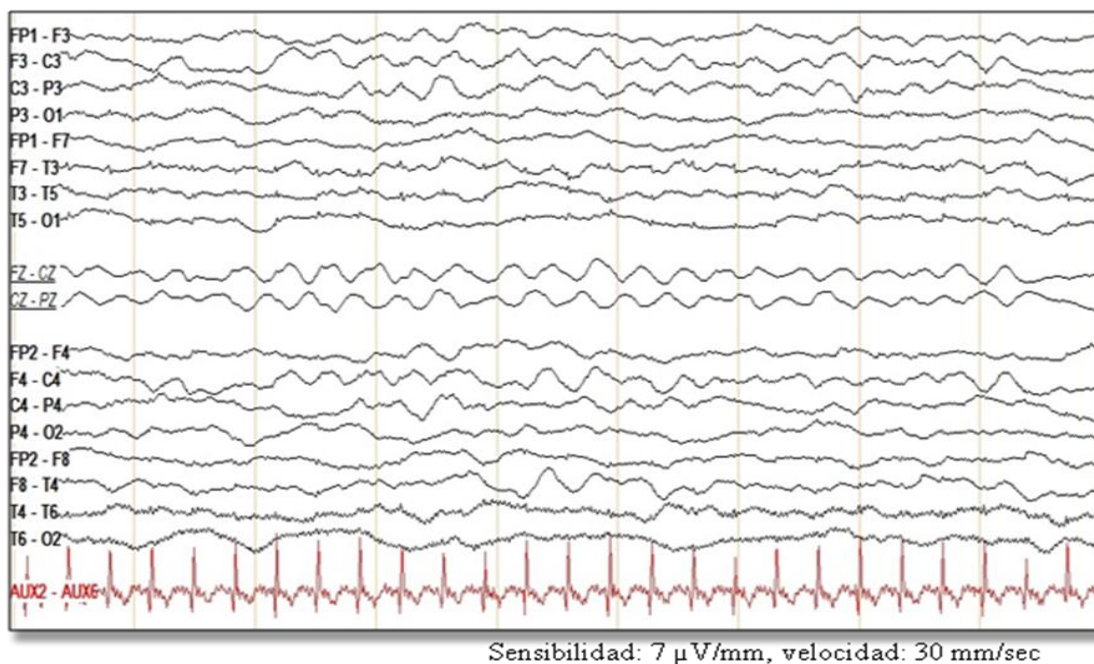
Niño de 3 años y 9 meses con antecedente de Síndrome de IPEX (síndrome de inmunodeficiencia, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al X) que recibió trasplante alogénico no emparentado de sangre de cordón con fracaso del injerto. Preciso ingreso en UCIP por insuficiencia respiratoria asociándose fallo hepático agudo con hiperamonemia (niveles de amonio de $190 \mu\text{mol/L}$) de probable origen autoinmune. En este contexto presentó deterioro del nivel de conciencia (SCG 7) e inestabilidad hemodinámica, precisando intubación, ventilación mecánica y soporte inotrópico. Coincidiendo con episodio de hipotensión arterial, el EEGa mostró un patrón de base continuo de bajo voltaje (flecha) (**Fig. 66**) y el video EEG una actividad basal muy hipovoltada (**Fig. 67**). El niño falleció por distrés respiratorio. Este paciente *corresponde al N° 32 en la Tabla 10.c.*

Fig. 66. Registro EEGa.



Patrón continuo de bajo voltaje (flecha) con artefacto de ECG en el registro EEG simultáneo (estrellas).

Fig. 67. Registro de video EEG.



Actividad basal hipovoltada simétrica y arreactiva con ondas lentas fronto-centrales. Se aprecia artefacto de ECG en T3 y T4.

D) PATRÓN DE ESTATUS EPILÉPTICO EN EL EEGa

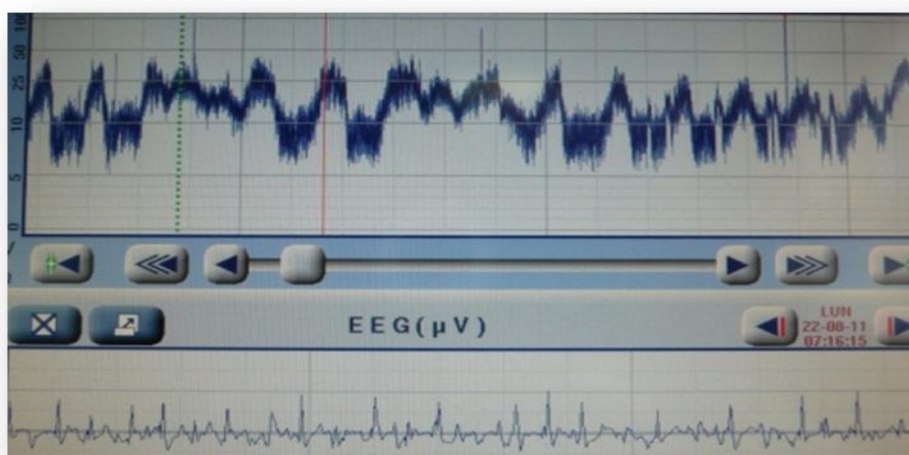
El patrón de estatus epiléptico en EEGa (**Fig. 68**) (**16/130 registros, 12,3%**) se correspondió en el video EEG con registro de estatus epiléptico (3/7 registros) y con la presencia de BIPLÉD'S (4/7 registros), **Tabla 20**.

Siguiendo la clasificación de Helltröm-Westas [62] de los patrones de base en el EEGa, el estatus epiléptico no se considera un patrón de base como tal, sino que se clasifica dentro de las crisis epilépticas. Sin embargo se ha introducido el estatus epiléptico como un patrón más debido a que ha sido imposible analizar la actividad cerebral basal que hay debajo del estatus epiléptico.

Tabla 20. Actividad cerebral basal en video EEG que se corresponde con un patrón de estatus epiléptico en el EEGa.

ACTIVIDAD CEREBRAL BASAL EN VIDEO EEG	N
No realizado video EEG	9
Lentificado arreactivo con BiPLED'S	4
Estatus epiléptico	3
Total registros EEGa	16

Fig. 68. Patrón de estatus epiléptico en el EEGa



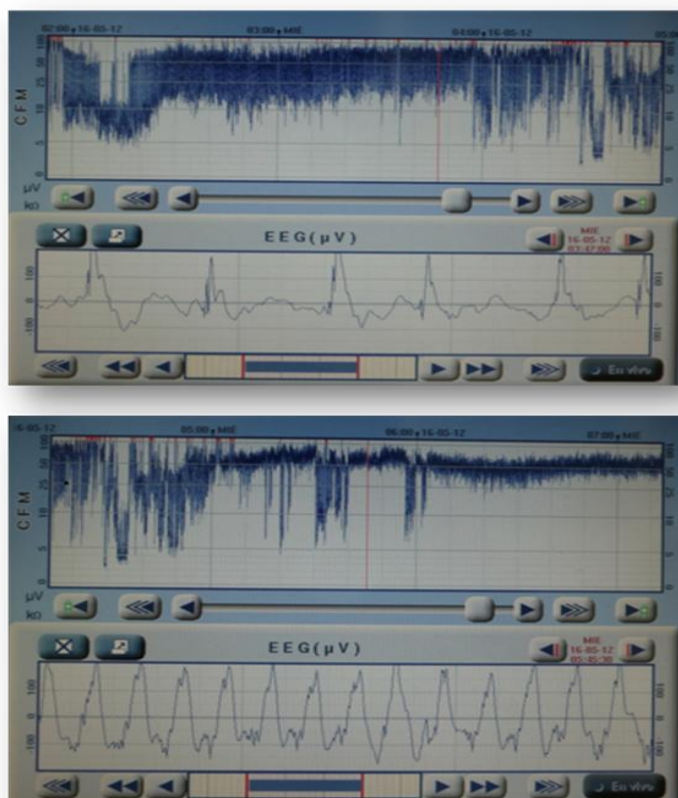
Elevaciones bruscas de la actividad de base que se suceden continuamente, con actividad epileptiforme rítmica en la línea de EEGa

Las figuras de los diferentes registros obtenidos con el video EEG que se corresponden con un patrón de estatus epiléptico en el EEGa se muestran a continuación a través de casos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio.

CASO 13.

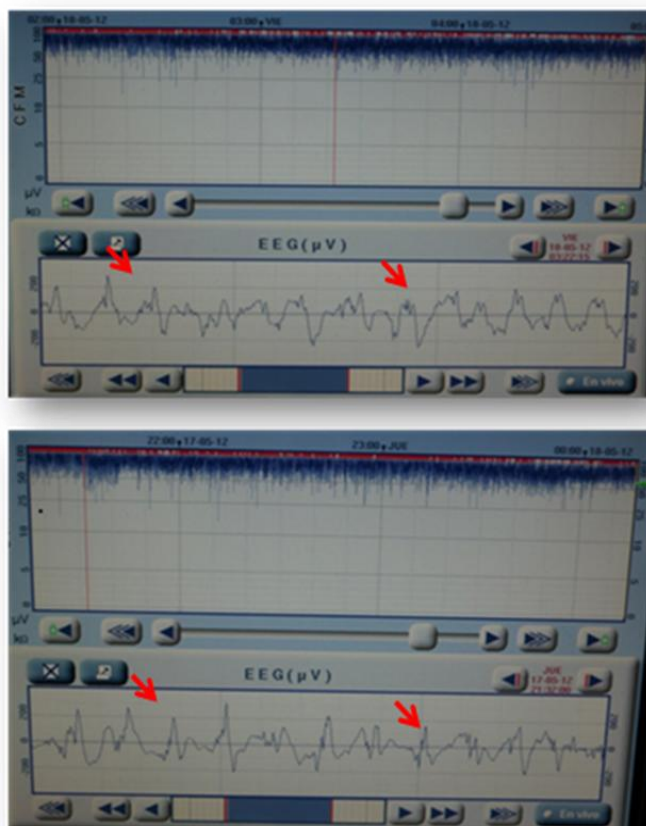
Niño de 5 años con encefalitis herpética, ingresado en UCIP por deterioro del nivel de conciencia (SCG 10). A las 36 horas del ingreso comenzó con estatus epiléptico con actividad motora tónico-clónica, registrado en el EEGa (**Fig. 69**), precisando inicio de tratamiento con fenitoína, fenobarbital, levetiracetam y midazolam en perfusión continua, intubación y ventilación mecánica. La RM cerebral mostró afectación de ambos lóbulos temporales, de predominio derecho, con edema citotóxico. Tras ceder la actividad motora, el registro EEGa mostró un patrón que se interpretó como estatus epiléptico no convulsivo (**Fig. 70**) y el video EEG objetivo la presencia de BiPLED'S, de predominio en el hemisferio derecho (**Fig. 71**). El niño falleció por sospecha de reactivación viral y edema cerebral secundario a los 20 días del ingreso. Este paciente *corresponde al N° 2 en la Tabla 9.a.*

Fig. 69. Patrón de estatus epiléptico en el EEGa.



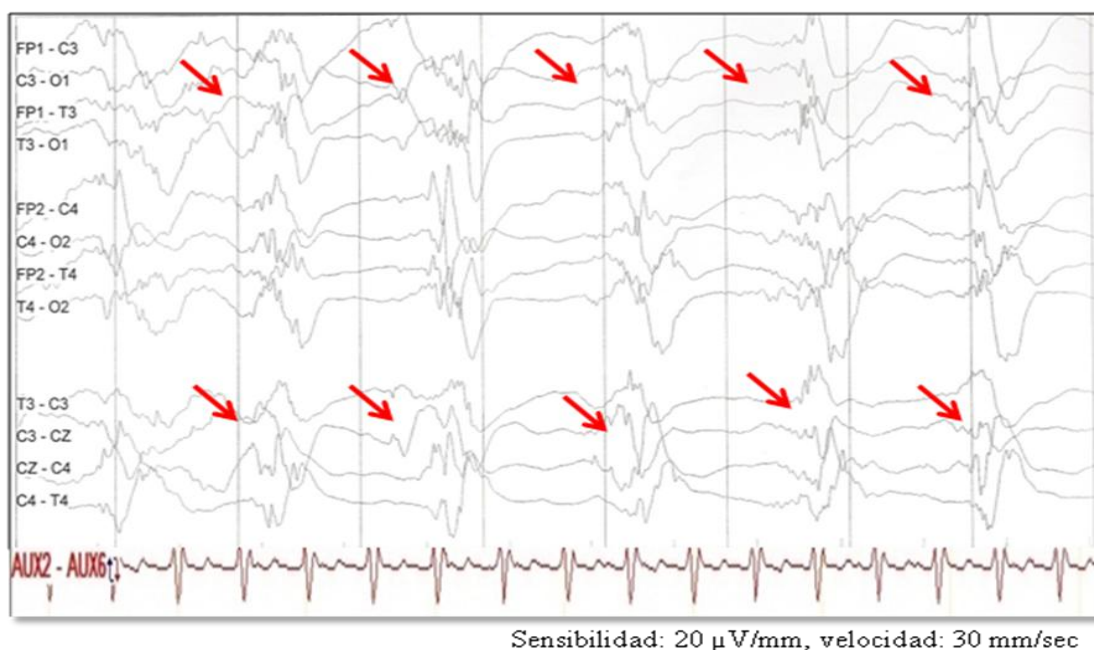
Se observa un patrón continuo hipervoltado (límite inferior 10-25 μ V y superior 50-100 μ V) con actividad epileptiforme rítmica en el registro EEG simultáneo.

Fig. 70. Registro EEGa.



Posterior evolución a patrón continuo de mayor voltaje (límite inferior 50 μ V y superior 100 μ V) con descargas epileptiformes (flechas), que simulan estatus epiléptico. Estas descargas corresponden a BiPLED'S en el registro simultáneo con video EEG (Fig. 71).

Fig. 71. Registro de video EEG.

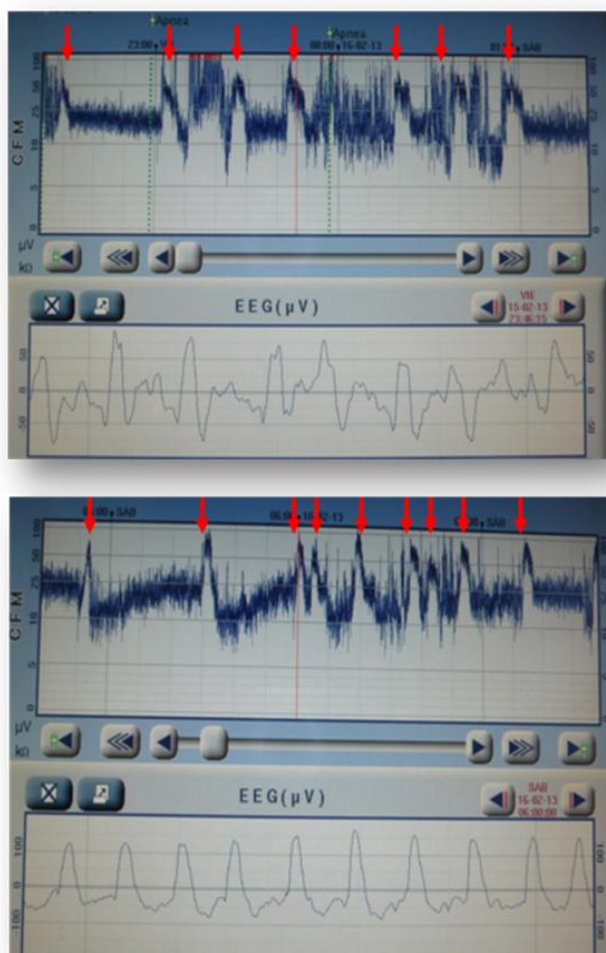


Actividad basal lentificada con BiPLED'S (flechas), sin crisis epilépticas.

CASO 14.

Niño de 2 meses con enfermedad metabólica (Enfermedad de Menkes) que debutó con numerosas crisis epilépticas subclínicas, de forma continua que se registraron en el EEGa (*Fig. 72*) y video EEG (*Fig. 73.a. 73.b. 73.c.*) refractarias al tratamiento. Evolucionó con retraso psicomotor grave. Este paciente *corresponde al N° 28 en la Tabla 10.b.*

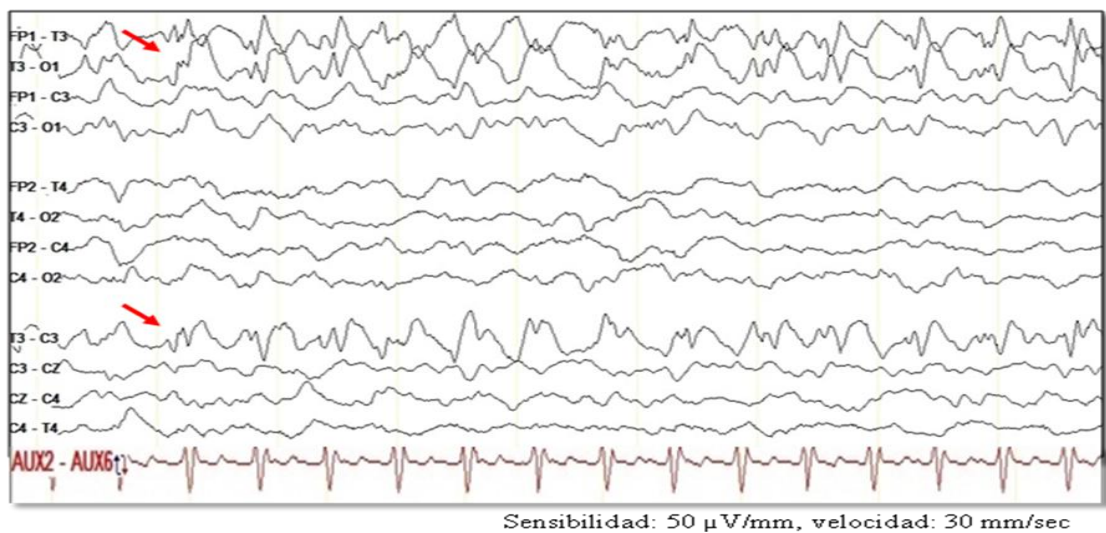
Fig. 72. Registro EEGa.



Numerosas crisis epilépticas subclínicas (flechas) con actividad epileptiforme rítmica en la línea de EEG. Se agrupan constituyendo un estatus epiléptico.

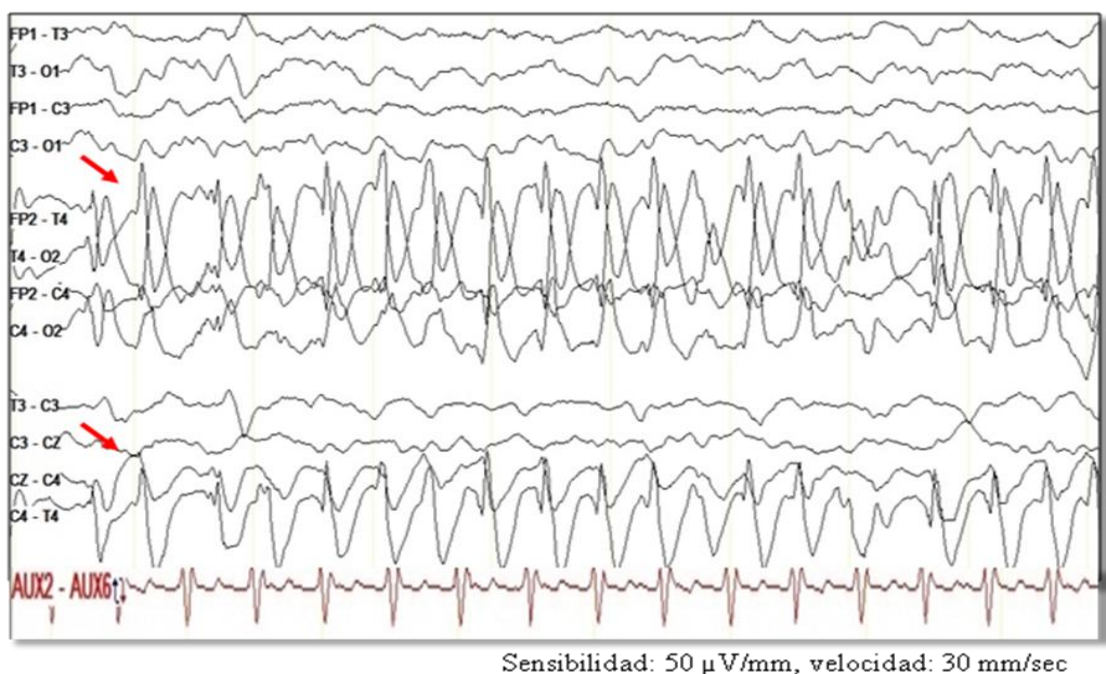
Fig. 73.a, 73.b, 73.c. Registro de video EEG. Crisis epilépticas subclínicas, con origen independiente en ambos hemisferios.

Fig. 73.a.



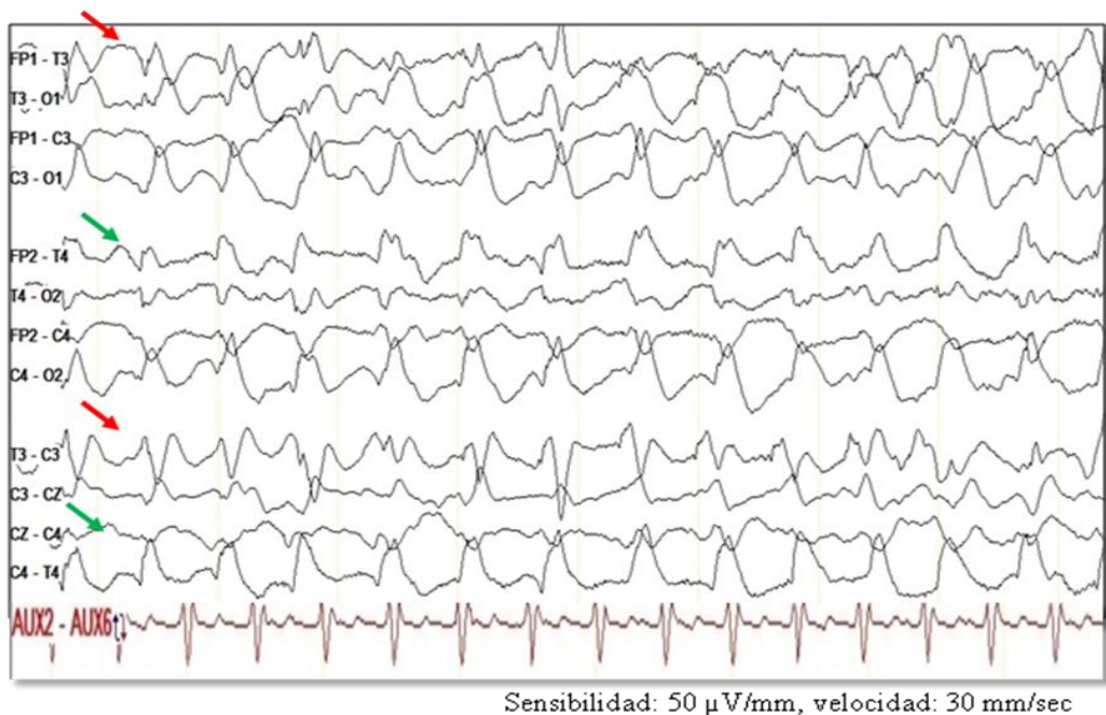
Crisis epiléptica en región temporal del hemisferio izquierdo (T3) (flechas).

Fig. 73.b.



Crisis epiléptica en región centro-temporal del hemisferio derecho (T4, C4) (flechas).

Fig. 73.c.

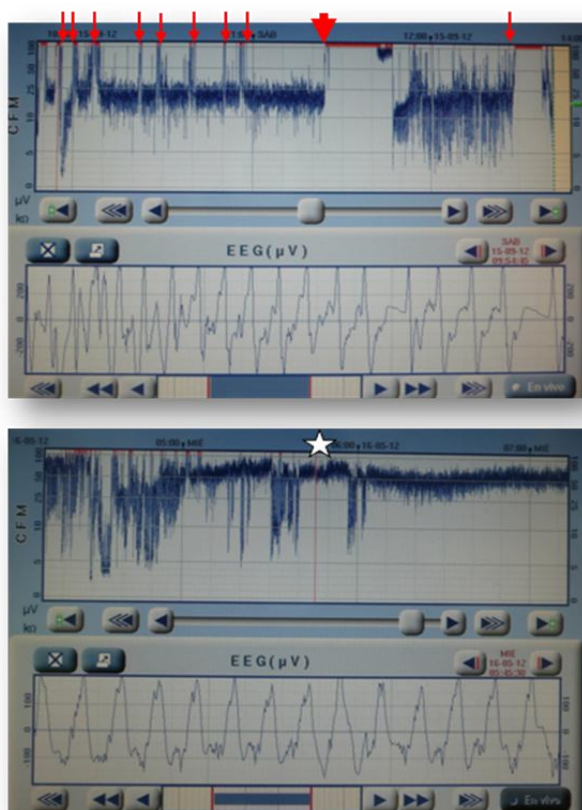


Crisis epiléptica con afectación de ambos hemisferios (flechas).

CASO 15.

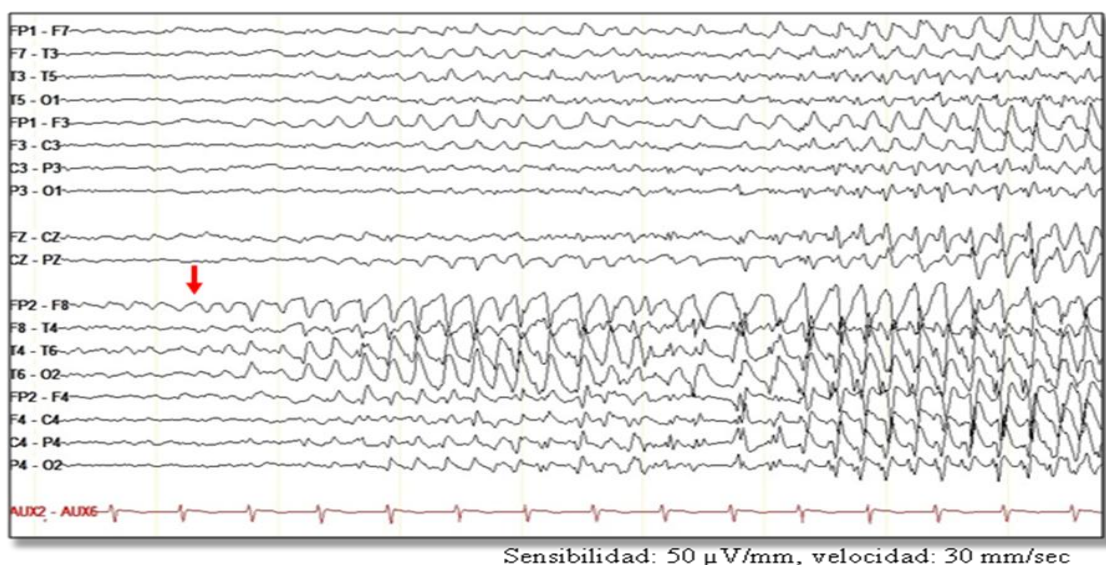
Niña de 13 años con deterioro del nivel de conciencia y crisis focales motoras de hemicuerpo izquierdo secundariamente generalizadas que evolucionó a estatus epiléptico refractario, en el contexto de un cuadro febril sin infección del SNC (FIRES). El estatus epiléptico se registró simultáneamente en el EEGa (*Fig. 74*) y video EEG (*Fig.75.a, 75.b, 75.c*). Precisó inducir coma barbitúrico a pesar de lo cual evolucionó de forma desfavorable con edema cerebral secundario y muerte encefálica. La paciente *corresponde al N° 25 en la Tabla 10.b*.

Fig. 74. Registro EEGa.



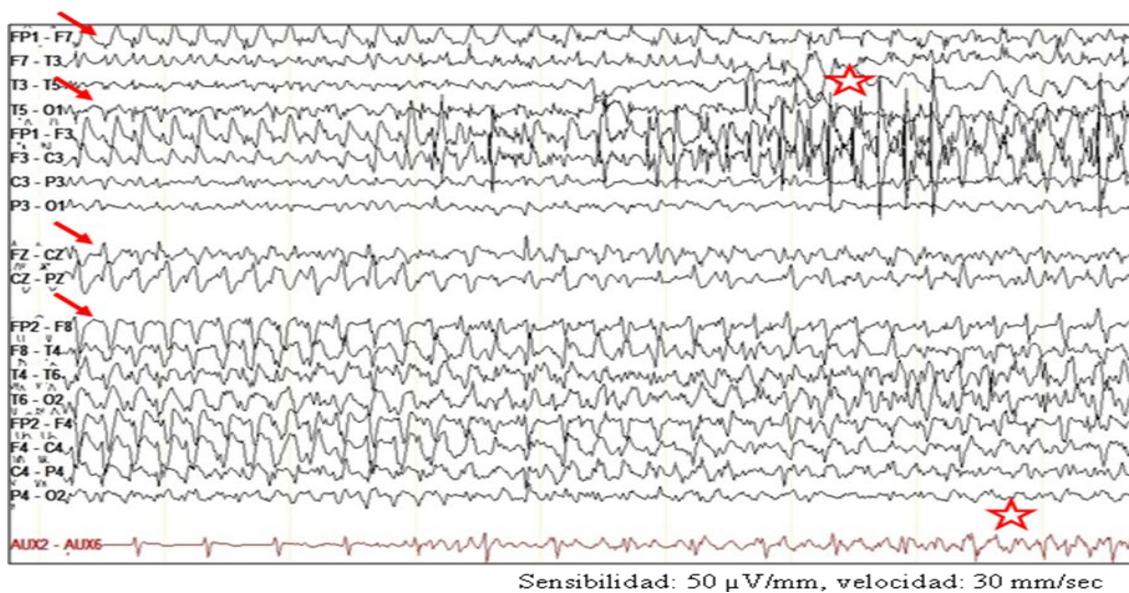
El primer registro corresponde a un patrón continuo sin variabilidad con crisis epilépticas repetidas (flechas) y un estatus epiléptico (flecha grande) de 30 minutos que cedió con un bolo de propofol. En el siguiente registro aparece un trazado continuo hipervoltado con límite inferior $25 \mu\text{V}$ y superior entre $50\text{-}100 \mu\text{V}$, sin ascensos bruscos (como las crisis epilépticas de primer registro) que corresponde a un patrón de estatus epiléptico (estrella).

Fig. 75.a. Registro de video EEG.



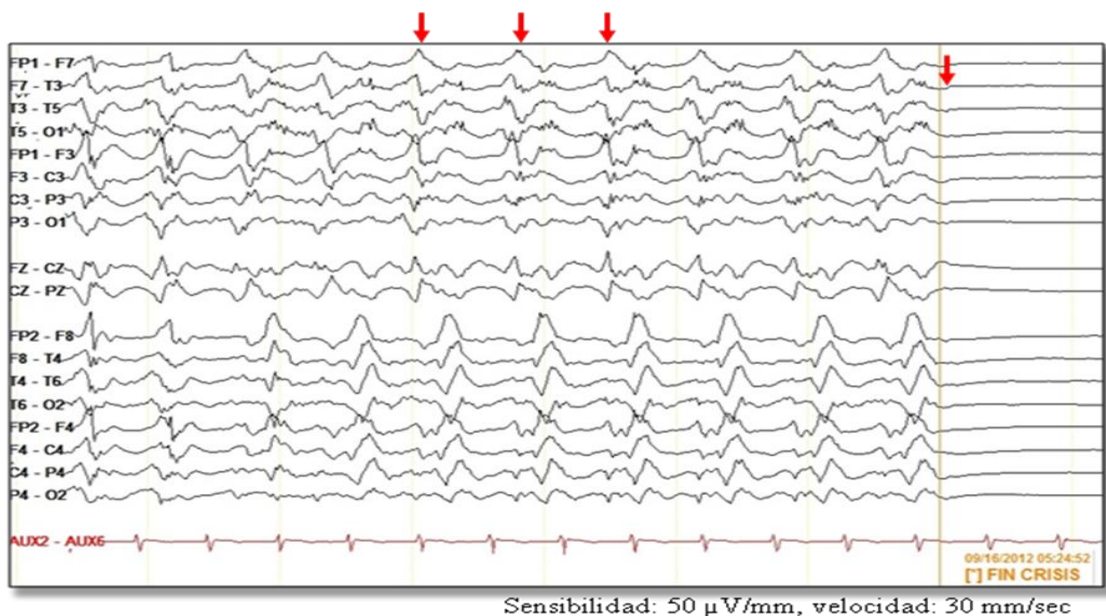
Inicio de crisis epiléptica en región fronto-temporal de hemisferio derecho (flecha) con inicio de clínica motora de hemicuerpo izquierdo.

Fig. 75.b. Registro de video EEG.



Evolución de la crisis con propagación a hemisferio izquierdo y generalización (flechas). Se aprecian artefacto muscular a nivel frontal izquierdo (electrodo F3) y en el ECG por los movimientos de la paciente (estrellas).

Fig. 75.c. Registro de video EEG.



La crisis cede con un bolo de propofol. Se observa una disminución en frecuencia de las anomalías epileptiformes (flechas) hasta que ceden definitivamente (fin de crisis marcada con flecha).

E) PATRON DE BROTE-SUPRESIÓN EN EL EEGa

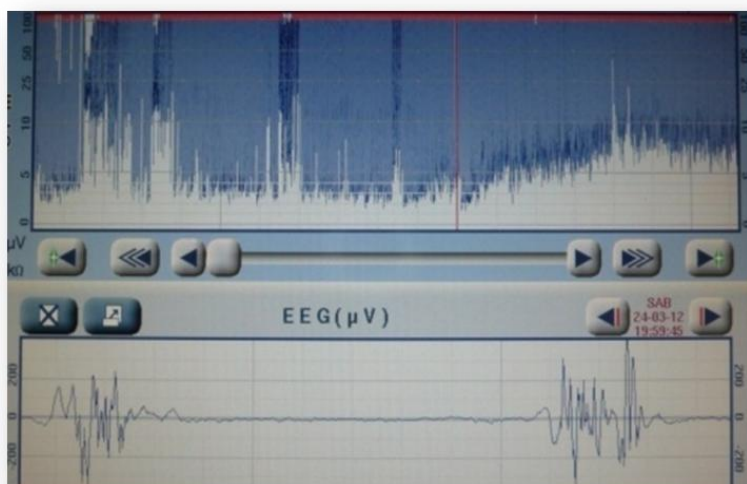
El patrón brote supresión (*Fig. 76*) (6/130 registros, 4,6%) en el EEGa se correspondió con una actividad de brote-supresión en todos los registros de video EEG.

Tabla 21.

Tabla 21. Actividad cerebral basal en video EEG que se corresponde con un patrón de brote supresión en el EEGa.

ACTIVIDAD CEREBRAL BASAL EN VIDEO EEG	N
No realizado video EEG	1
Brote-supresión	5
Total registros EEGa	6

Fig. 76. Patrón de Brote-supresión en el EEGa



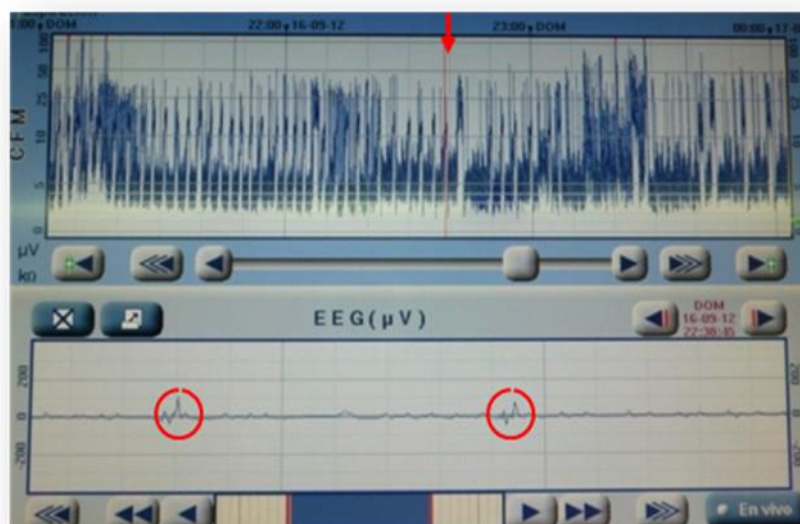
Trazado discontinuo con límite inferior sin variabilidad <math><5\mu V</math> y límite superior $>25\mu V$.

Las figuras de los diferentes registros obtenidos con el video EEG que se corresponden con un patrón de brote-supresión en el EEGa se muestran a continuación a través de casos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio.

CASO 15.

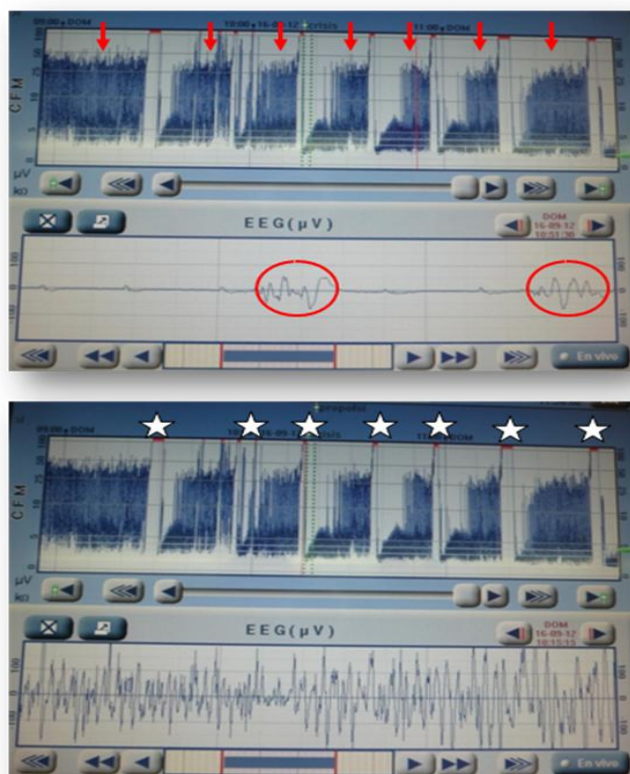
La paciente anterior con el diagnóstico de FIRES, precisó inducción de coma barbitúrico para el control de las crisis refractarias al tratamiento. En los registros de EEGa se observa la presencia del brote-supresión inducido por el tiopental (*Fig.77.a, 77.b*) y la persistencia de crisis epilépticas a pesar de ello. En el video EEG (*Fig. 78*) también se registra un patrón de brote-supresión.

Fig. 77.a. Patrón de brote-supresión en el EEGa.



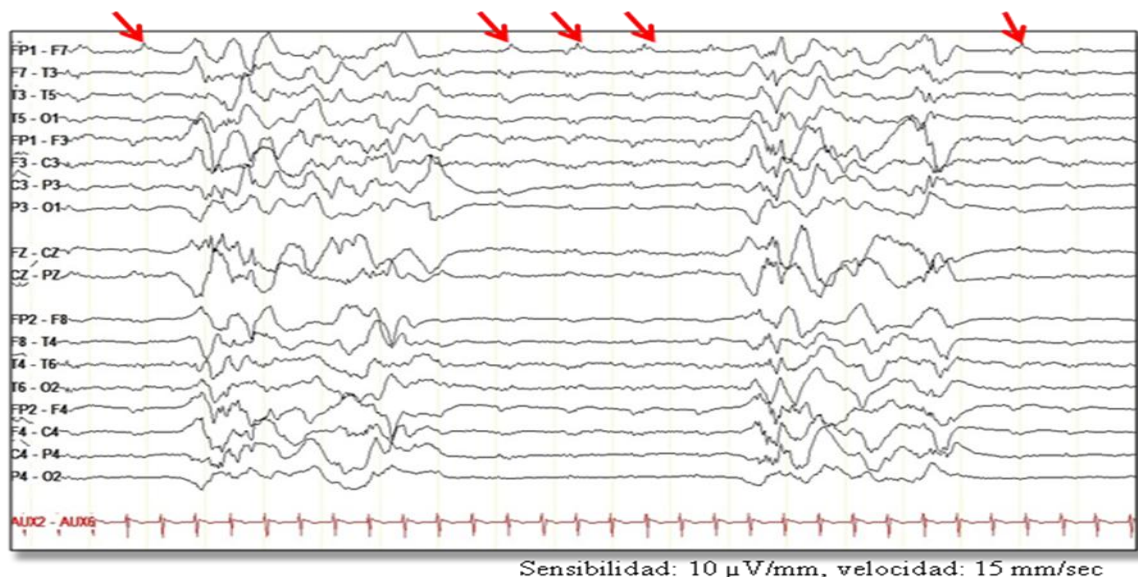
Trazado discontinuo con límite inferior $< 5 \mu\text{V}$ sin variabilidad y superior $> 25 \mu\text{V}$. En la línea de EEG se ve la supresión y los brotes (círculos).

Fig. 77.b. Patrón de brote-supresión con crisis epilépticas en el EEGa.



En el primer registro se señala la zona del trazado de brote-supresión (flechas) y en la línea de EEGa aparecen los brotes señalados con círculos. En el segundo registro se señalan zonas del trazado en el que aparecen crisis epilépticas (estrellas), con la actividad epileptiforme en la línea de EEG; a pesar de estar en brote supresión, lo que da una idea de la refractariedad del proceso.

Fig. 78. Registro de video EEG.

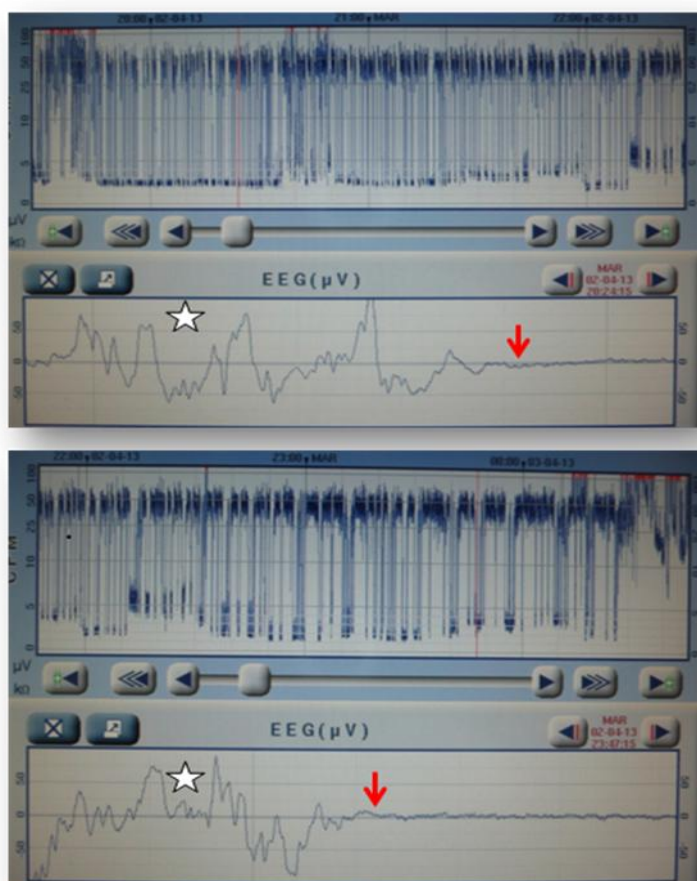


Patrón de brote-supresión tras inducción de coma barbitúrico. Se observan anomalías epileptiformes de predominio en hemisferio izquierdo (flechas) durante la supresión.

CASO 8.

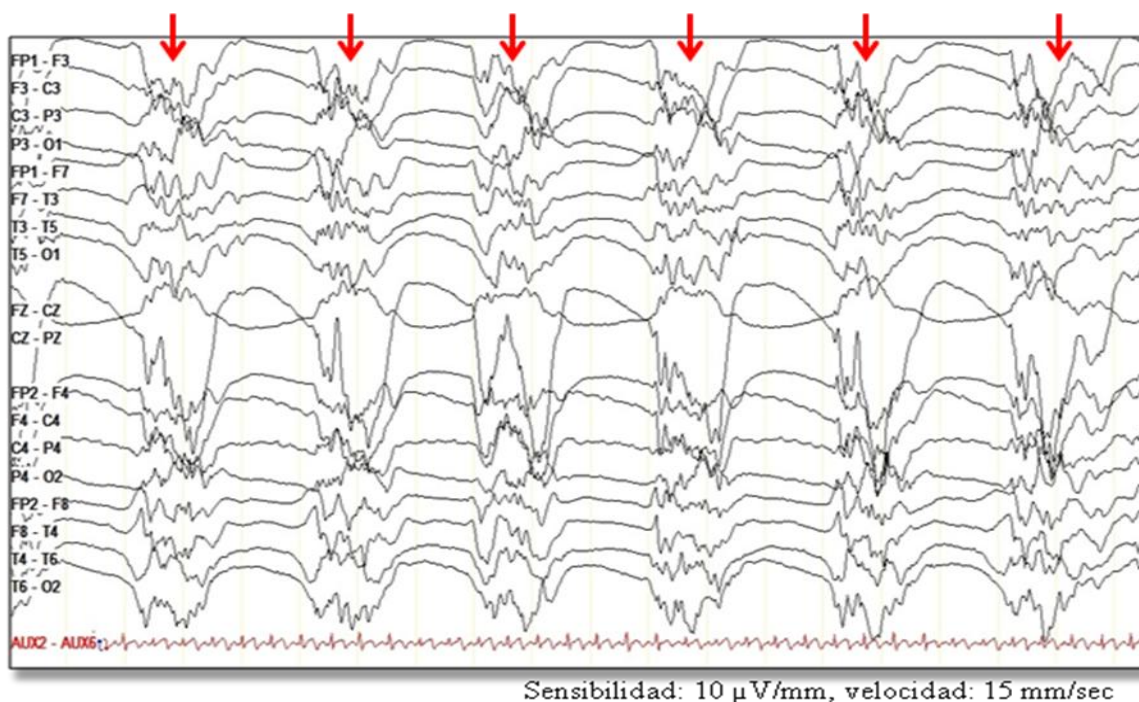
Paciente de 13 años que sufrió parada cardiorrespiratoria por crisis asmática grave. Se indujo hipotermia corporal durante 48 horas. El registro EEG mostró una actividad basal muy suprimida durante las primeras 9 horas con cambio posterior a patrón brote-supresión que se registró en el EEGa (**Fig. 79**) y video EEG (**Fig. 80**). Falleció al 6º día del ingreso por muerte encefálica. Esta paciente corresponde al N° 52 en la **Tabla 14**.

Fig. 79. Patrón brote-supresión en el EEGa.



Trazado discontinuo con límite inferior < 5µV y superior > 25 µV. En la línea de EEG se observan los brotes (estrellas) responsables del límite superior del trazado y la supresión (flecha) que constituye el límite inferior.

Fig. 80. Registro de video EEG.



Patrón brote-supresión. El trazado está comprimido (con velocidad 15 mm/sec) para poder ver mejor la discontinuidad, con periodos de supresión y brotes (flechas).

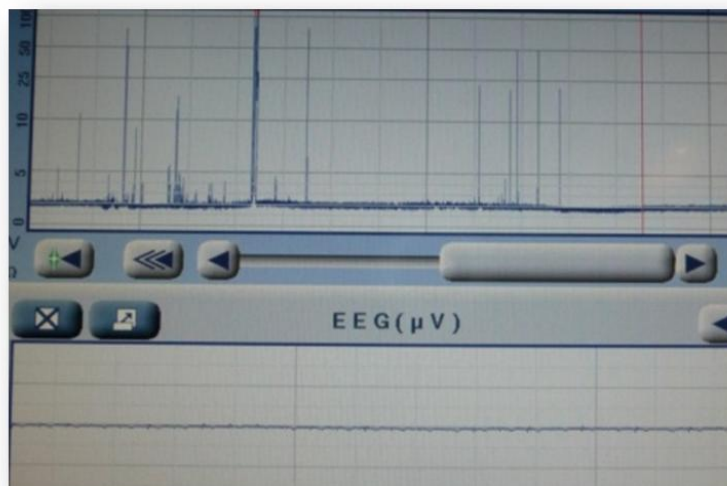
E) PATRÓN ISOELÉCTRICO EN EL EEGa

El patrón isoelectrico (*Fig. 81*) (6/130 registros, 4,6 %) en EEGa se obtuvo en 5 pacientes con datos clínicos y de flujo sanguíneo cerebral (doppler transcraneal) compatibles con muerte encefálica. En ninguno de estos pacientes se realizó registro simultáneo con video EEG. Sólo en un paciente que ingresó en situación de parada cardiorrespiratoria reanimada el registro simultáneo con video EEG mostró una actividad eléctrica cerebral basal muy suprimida pero no compatible con muerte encefálica. *Tabla 22.*

Tabla 22. Actividad cerebral basal en video EEG que se corresponde con un patrón isoelectrico en el EEGa.

ACTIVIDAD CEREBRAL BASAL EN VIDEO EEG	N
No realizado (datos clínicos compatibles con muerte encefálica)	5
Hipovoltado simétrico arreactivo	1
Total registros EEGa	6

Fig. 81. Patrón isoelectrico en el EEGa

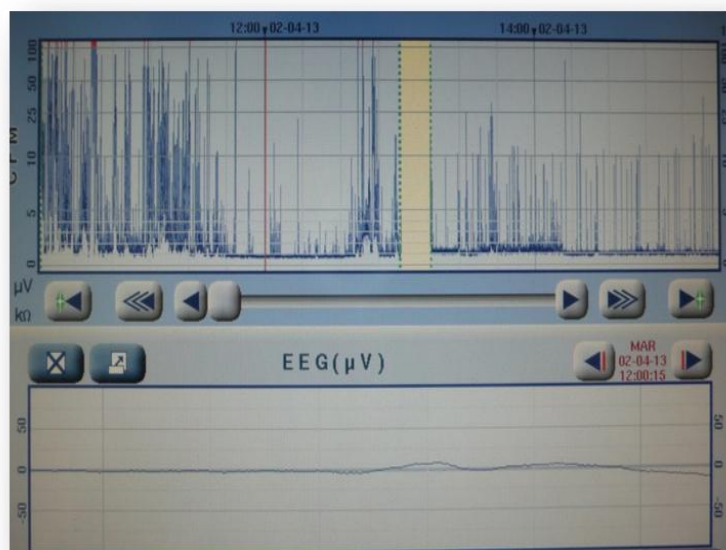


Las figuras de los diferentes registros obtenidos con el video EEG que se corresponden con un patrón isoelectrico en el EEGa se muestran a continuación a través de casos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio.

CASO 8.

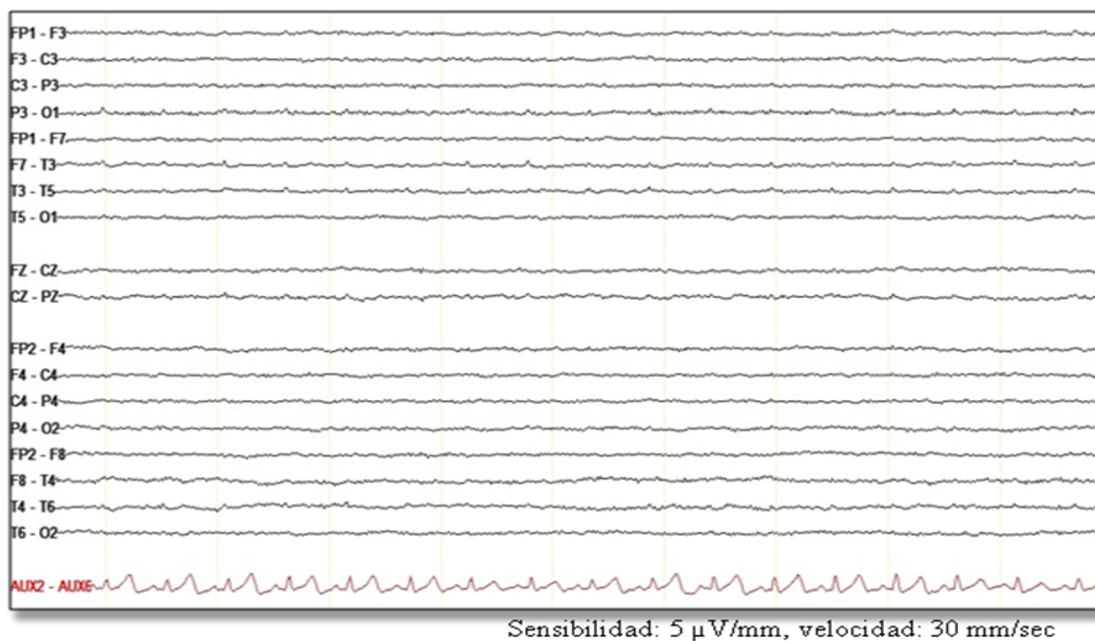
Registro inicial de la paciente que sufrió parada cardiorrespiratoria por crisis asmática grave, muy suprimido y arreactivo (**Fig.82 y 83**) durante las primeras horas, con cambio posterior a patrón brote-supresión y muerte encefálica el 6º día del ingreso. Esta paciente *corresponde al N° 52 de la **Tabla 14.***

Fig. 82. Patrón isoeléctrico en el EEGa.



Trazado muy suprimido, con límite inferior y superior < 5 μV, sin brotes.

Fig. 83. Registro de video EEG.

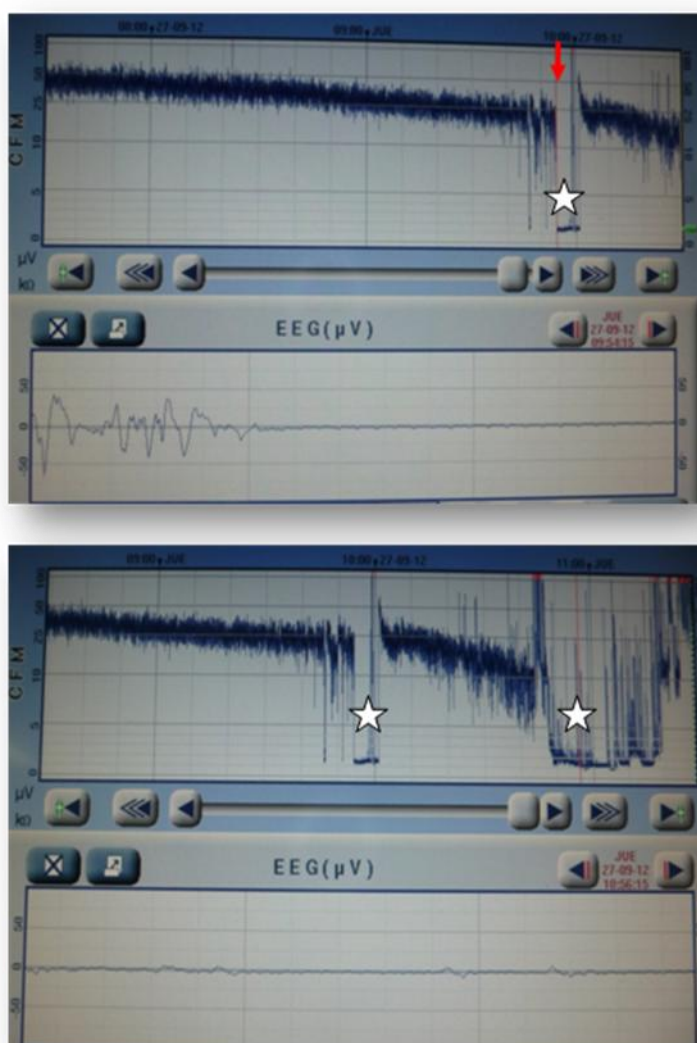


Registro inicial muy suprimido y arreactivo, sin cumplir criterios de muerte encefálica (se necesita ausencia de actividad eléctrica cerebral con sensibilidad 2 μV/mm).

CASO 15.

La paciente diagnosticada de FIRES, con crisis epilépticas refractarias, evolucionó de forma desfavorable a muerte encefálica. El décimo-tercer día del ingreso, el registro EEGa mostró disminución progresiva del voltaje, con descenso brusco haciéndose isoelectrico (**Fig. 84**). Se realizó doppler transcraneal compatible con espigas sistólicas y la TC craneal mostró edema cerebral difuso. El test clínico de muerte encefálica fue positivo. La paciente *corresponde al N° 25 en la Tabla 10.b.*

Fig. 84. Registro EEGa.



Descenso brusco del voltaje (flecha) haciéndose isoelectrico (estrella). Ese descenso brusco no corresponde a ningún artefacto por desconexión de los electrodos.

COMPARACIÓN DE EEGa y VIDEO EEG

Se comparó la actividad eléctrica cerebral basal con los dos métodos de monitorización en los 81 registros simultáneos tomando como prueba gold estándar el video EEG. En la **Tabla 23** se recoge el resumen de los resultados anteriores. Las filas corresponden a los patrones de base en el EEGa y las columnas a los diferentes registros de la actividad cerebral basal en el video EEG. La exploración clínica compatible con muerte encefálica también se ha considerado gold estándar para aquellas situaciones en las que el EEGa fue isoelectrico y no se pudo realizar video EEG simultáneo.

Tabla 23. Actividad eléctrica cerebral basal con los dos métodos de monitorización.

EEGa	ACTIVIDAD BASAL EN VIDEO EEG						MUERTE ENCEFÁLICA
	Normal/ Asimetrías/ Lentificado reactivo	Lentificado arreactivo	Hipovoltado arreactivo con anomalías epileptiformes	Brote supresión	Estatus epiléptico	Hipovoltado simétrico arreactivo	
Continuo con variabilidad	50	0	0	0	0	0	0
Continuo sin variabilidad	0	3	4 (3 BiPLED'S y 1 PLED'S)	0	0	0	0
Discontinuo	0	1	4 (1 GPED'S)	0	0	0	0
Brote supresión	0	0	0	5	0	0	0
Continuo bajo voltaje	0	0	0	0	0	6	0
Estatus epiléptico	0	4 (BiPLED'S)	0	0	3	0	0
Isoeléctrico	0	0	0	0	0	1	5
Total registros	50	8	8	5	3	7	5

Como se muestra en la **Tabla 23**, los *registros más patológicos en EEGa* (discontinuo, brote-supresión y continuo de bajo voltaje) tuvieron *buena correlación con* los patrones correspondientes *en el video EEG* así como el patrón isoelectrico en EEGa con la exploración física y doppler transcraneal compatibles con muerte encefálica. El VPP y VPN de los registros discontinuo, brote supresión, continuo de bajo voltaje e isoelectrico-muerte encefálica, se muestran en la **Tabla 24**.

Tabla 24. Valores predictivos de los registros más patológicos en EEGa ($p=0,0001$).

<i>Registros patológicos en EEGa</i>	VPP	VPN
Discontinuo	80%	95%
Brote-supresión	100%	100%
Continuo de bajo voltaje	100%	100%
Isoeléctrico-muerte encefálica	83%	100%

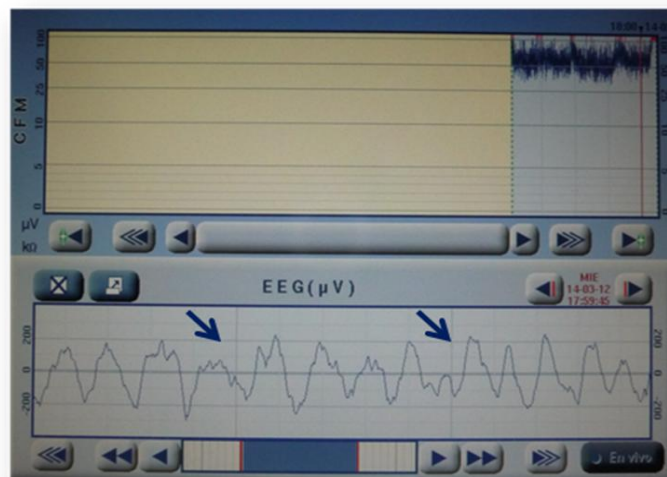
Los registros en EEGa que obtuvieron *peor correlación con el video EEG fueron el patrón continuo y el estatus epiléptico*. Uno de cada tres registros continuos con variabilidad se correspondió en el video EEG con una actividad basal normal, lentificada reactiva o con asimetrías interhemisféricas.

Los registros continuos sin variabilidad presentaron una actividad basal en video EEG lentificada arreactiva o con BiPLED'S. El patrón de estatus epiléptico, se correspondió con estatus epilépticos en casi la mitad de los registros y la otra mitad con una actividad lentificada arreactiva con BiPLED'S. Estos últimos registros se representaron en el EEGa como un patrón de alto voltaje con anomalías epileptiformes rítmicas que simulaban estatus epiléptico.

La presencia de un *patrón continuo hipervoltado* (límite inferior $> 25 \mu\text{V}$ y límite superior entre $50\text{-}100 \mu\text{V}$) en los pacientes pediátricos de este estudio (**Fig. 85**), *se ha correspondido en el video EEG con estatus epiléptico, BiPLED'S o actividad delta generalizada*. Para poder diferenciarlos correctamente es importante evaluar la línea de EEG que viene acoplado al MFC.

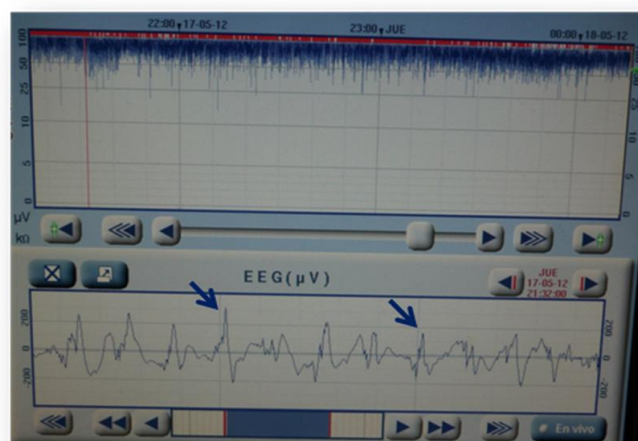
Fig. 85. Registros en EEGa que corresponden a un patrón continuo hipervoltado.

Fig. 85.a. Actividad delta generalizada.



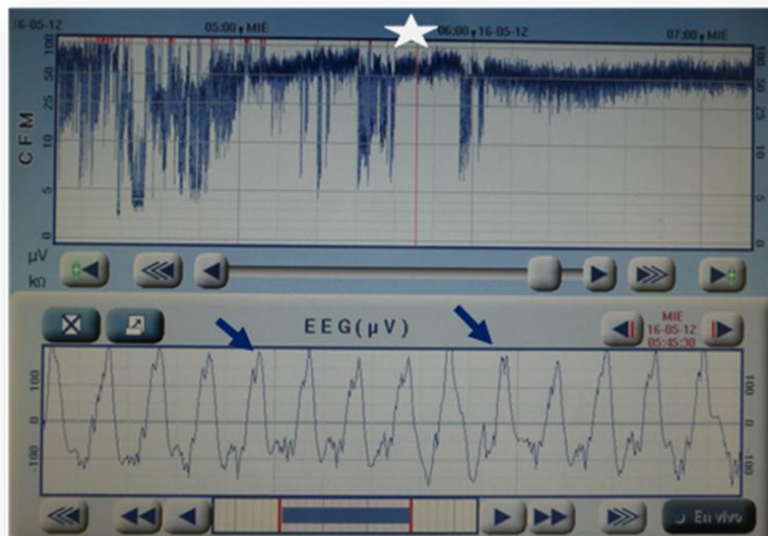
Trazado EEGa continuo con límite inferior $> 25 \mu\text{V}$ y superior $\approx 100 \mu\text{V}$, sin crisis epilépticas. La línea de EEG muestra ondas lentas de gran voltaje (flechas).

Fig. 85.b BiPLED'S.



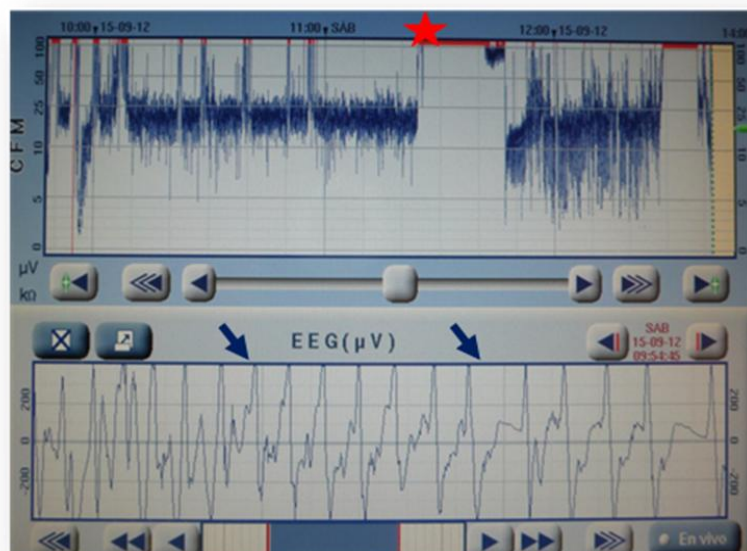
Trazado EEGa continuo con límite inferior $> 25 \mu\text{V}$ y superior en $100 \mu\text{V}$, con anomalías epileptiformes rítmicas (flechas) que simulan un estatus epiléptico.

Fig. 85.c. Estatus epiléptico.



Trazado continuo con límite inferior > 25 μV y superior entre 50-100 μV (estrella), con actividad epileptiforme rítmica (flechas) en la línea de EEG.

Fig. 85.d. Estatus epiléptico.



Elevación súbita del trazado de base (estrella), con voltaje en 100 μV, que se corresponde con una actividad epileptiforme rítmica (flechas) en la línea de EEG.

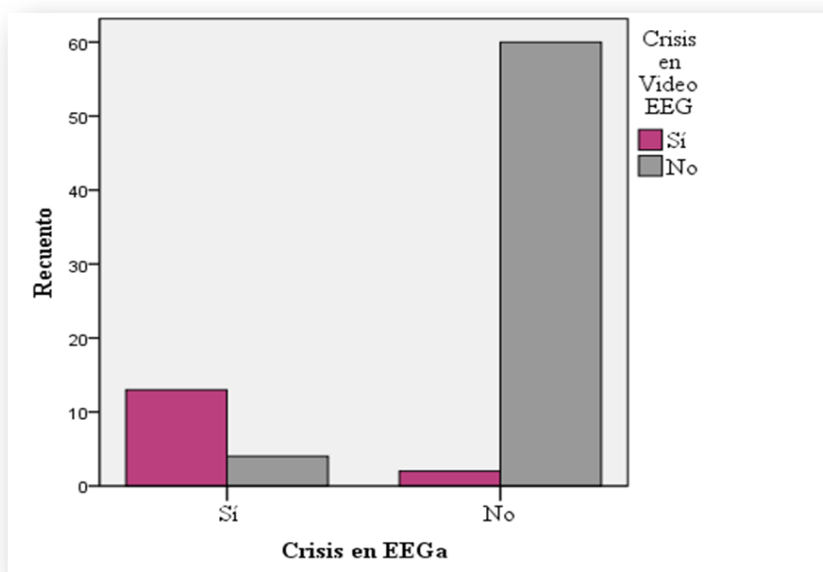
6.2.2. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL EEGa PARA DETECTAR CRISIS EPILÉPTICAS

Tomando como prueba gold estándar de monitorización eléctrica el video EEG, se analizó la presencia de crisis epilépticas durante los registros simultáneos (81) con los dos métodos de monitorización, obteniéndose una *S* 77%, *E* 97%, *VPP* 87% y *VPN* 94% ($p < 0,0001$) para la detección de crisis epilépticas mediante EEGa. *Tabla 25* y *Fig. 86*.

Tabla 25. Detección de las crisis epilépticas con los dos métodos de monitorización.

		CRISIS EN VIDEO EEG		N registros EEGa
		NO	SI	
CRISIS EN EEGa	NO	62	2**	64
	SI	4*	13	17
	N registros video EEG	66	15	81

Fig. 86. Representación de la detección de crisis epilépticas mediante EEGa.



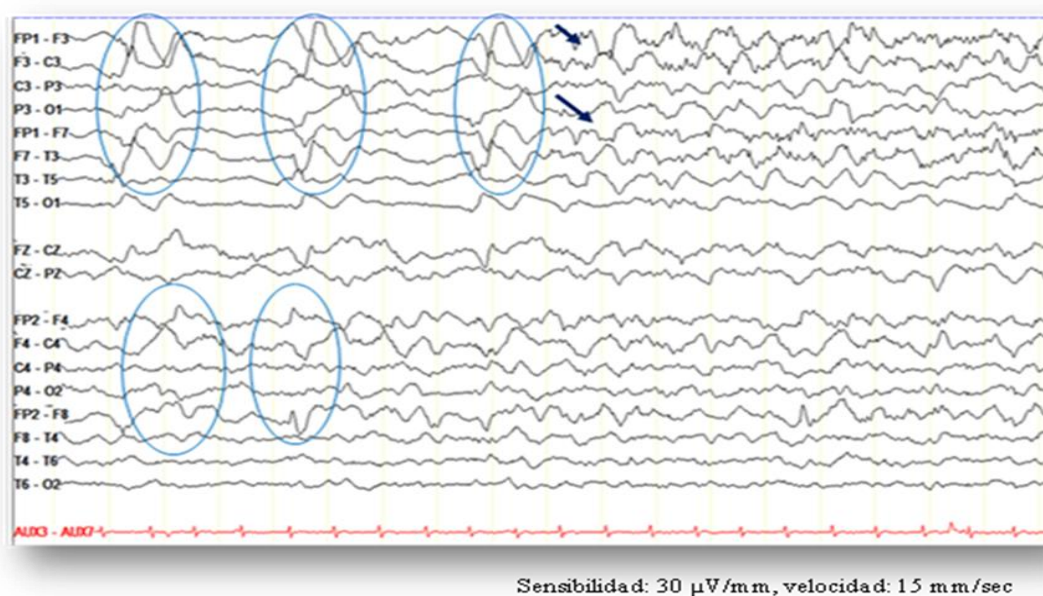
*Los 4 registros de EEGa que fueron falsos positivos para crisis epilépticas se correspondieron en el video EEG con la presencia de BiPLED'S (*Fig. 70 y 71 del caso clínico 13*).

** Dos registros de EEGa fueron falsos negativos para crisis epilépticas. Los trazados correspondientes en video EEG mostraron numerosas crisis parciales fronto-temporales con atenuación de voltaje. Las imágenes correspondientes a estos registros se muestran en la *Fig. 87.a, 87.b y 87.c* mediante *el caso clínico 7*, comentado con anterioridad.

CASO 7.

Niño de 13 años con encefalitis herpética, presentó afectación en RM cerebral de áreas fronto-temporales izquierdas y frontal derecha. El EEG mostró anomalías epileptiformes lateralizadas periódicas independientes en regiones fronto-temporal izquierda y frontal derecha (BiPLED'S), que alternaban con patrones críticos infraclínicos multifocales de corta duración, de forma continua (*Fig. 87.a, 87.b y 87.c*). Este paciente *corresponde al N° 15 en la Tabla 9.b*

Fig. 87.a. Patrón crítico.



Cede el patrón de BiPLED'S (óvalos) y aparece inicio de patrón crítico fronto-temporal izquierdo (flechas).

Fig. 87.b. Evolución del patrón crítico.

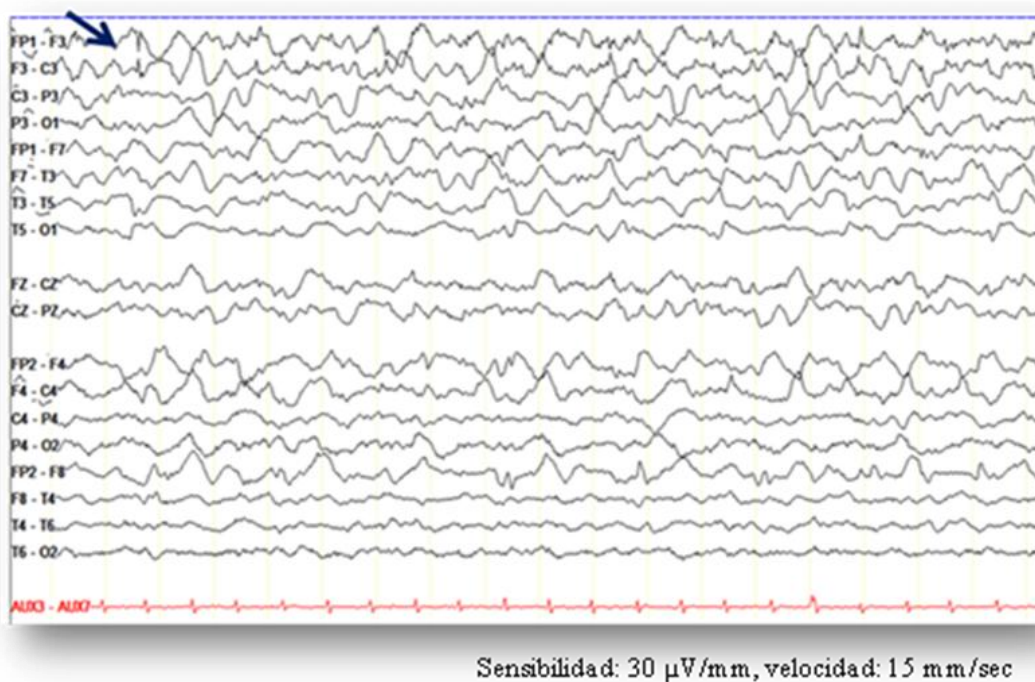
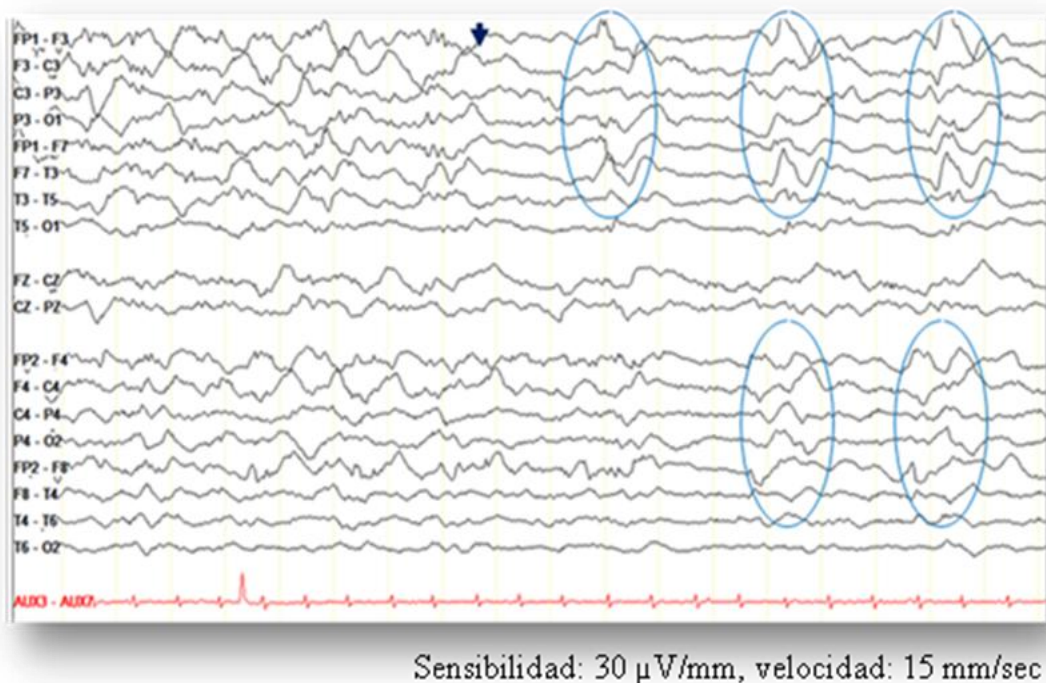


Fig. 87.c. Fin de la crisis epiléptica.



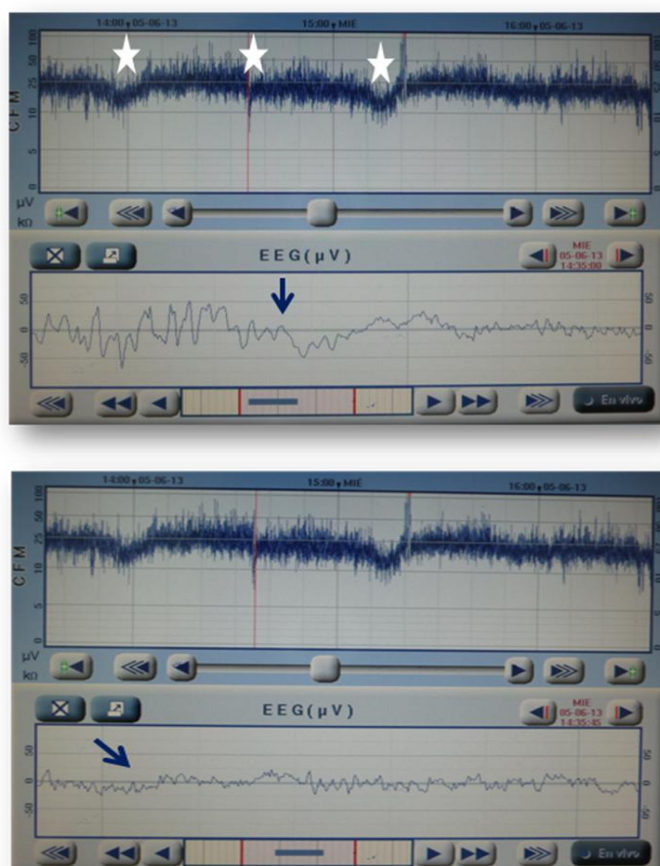
Fin del patrón crítico (flechas) y reaparición de BiPLEDS (óvalos)

La detección de crisis epilépticas parciales y con atenuación de voltaje es difícil y con frecuencia pueden pasar desapercibidas en el EEGa. El registro simultáneo con el video EEG puede ayudar a la detección de las mismas. Se muestra un ejemplo de ello a través de un caso clínico.

CASO 16.

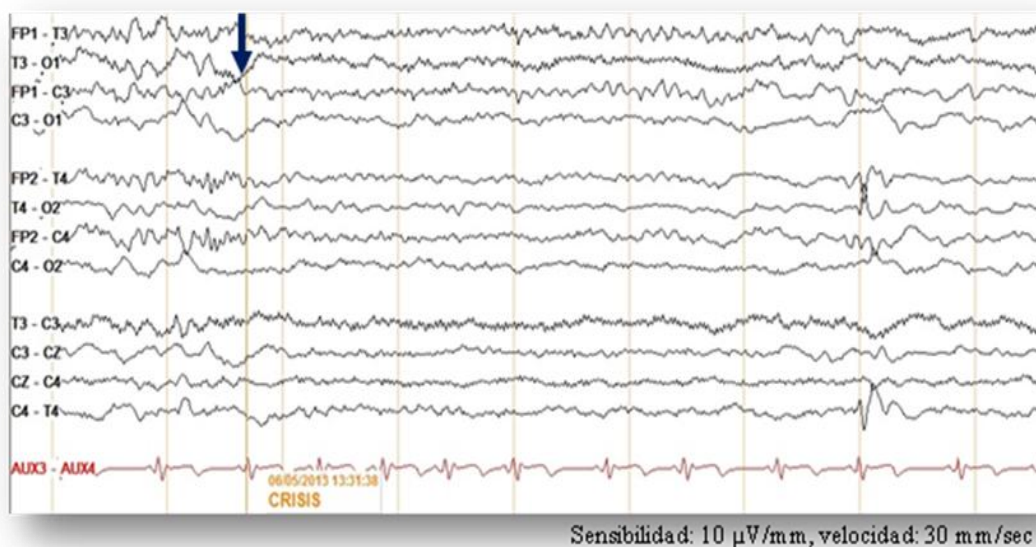
Niña de 2 meses de edad que sufrió hemorragia cerebral postquimioterapia intratecal, presentó numerosas crisis eléctricas consistentes en atenuación difusa del trazado, de pocos segundos de duración y agrupadas, que se registraron en el EEGa (**Fig.88**) y fueron detectadas gracias a la monitorización simultánea con video EEG (**Fig. 89.a, 89.b y 90**). Este paciente *corresponde al N° 36* en la **Tabla 11**.

Fig. 88. Patrón continuo con crisis epilépticas.



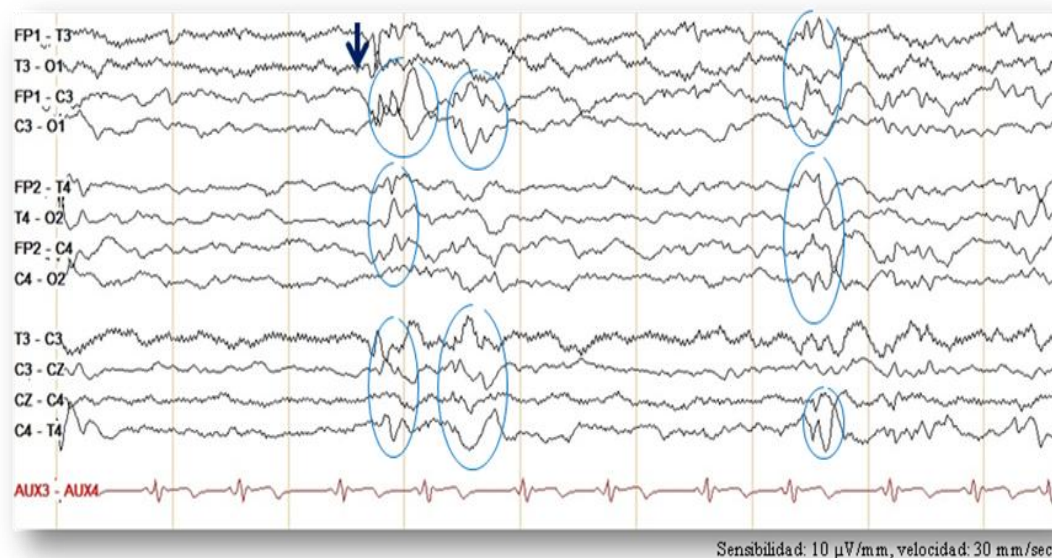
Aparecen episodios de atenuación de voltaje (estrellas) que corresponden a patrones críticos de corta duración, similares a los registrados en el video EEG. El inicio del patrón crítico se señala con una flecha en la línea de EEG en el primer registro. En el segundo registro aparece la progresión de la crisis epiléptica (flecha).

Fig. 89.a. Inicio de patrón crítico en el registro de video EEG.



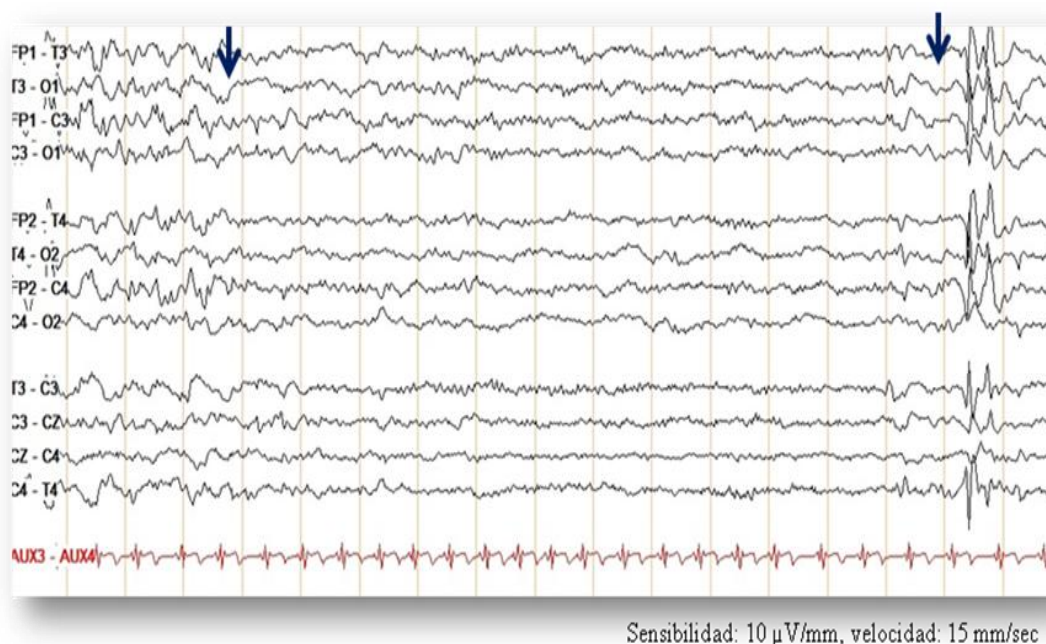
.Atenuación difusa del trazado asociado a actividad rítmica de predominio en región frontal izquierda. Inicio de crisis marcado con una flecha.

Fig. 89.b. Fin de la crisis epiléptica.



El final de la crisis viene marcada con una flecha. A continuación aparecen anomalías epileptiformes multifocales (óvalos)

Fig. 90. Patrón crítico en video EEG.



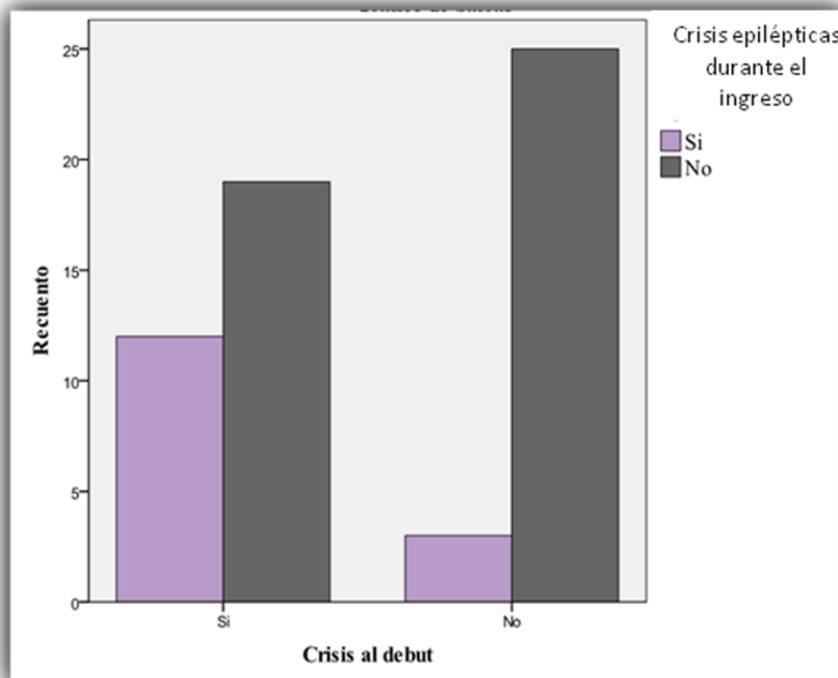
Crisis epiléptica consistente en atenuación del voltaje de forma generalizada. El inicio y final de la crisis vienen marcados por flechas.

6.2.3. CARACTERÍSTICAS DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

*Presentaron crisis epilépticas al debut de la enfermedad o **previa a la monitorización el 52%** (31/59) y **durante el ingreso el 25%** (15/59) de los pacientes que fueron monitorizados. **La mayoría de las crisis epilépticas fueron no convulsivas** (subclínicas y eléctricas) que se registraron en el **80%** (12/15) de los pacientes, sólo el 20% (3/15) de los niños presentó crisis exclusivamente clínicas. **Tuvieron crisis epilépticas al debut** de la enfermedad y previo al inicio de la monitorización el **83%** (10/12) de los pacientes que presentaron crisis no convulsivas.*

*La presencia de crisis al debut de la enfermedad se asoció al desarrollo de crisis posteriormente durante el ingreso en UCIP (RR = 3,6; IC95% 1,2- 11,5; p= 0,014). **Fig.91.***

Fig. 91. Representación gráfica de la presencia de crisis al debut de la enfermedad y durante el ingreso en UCIP.



En el gráfico se puede observar como la presencia de crisis al debut de la enfermedad se asoció al desarrollo de crisis durante el ingreso en UCIP.

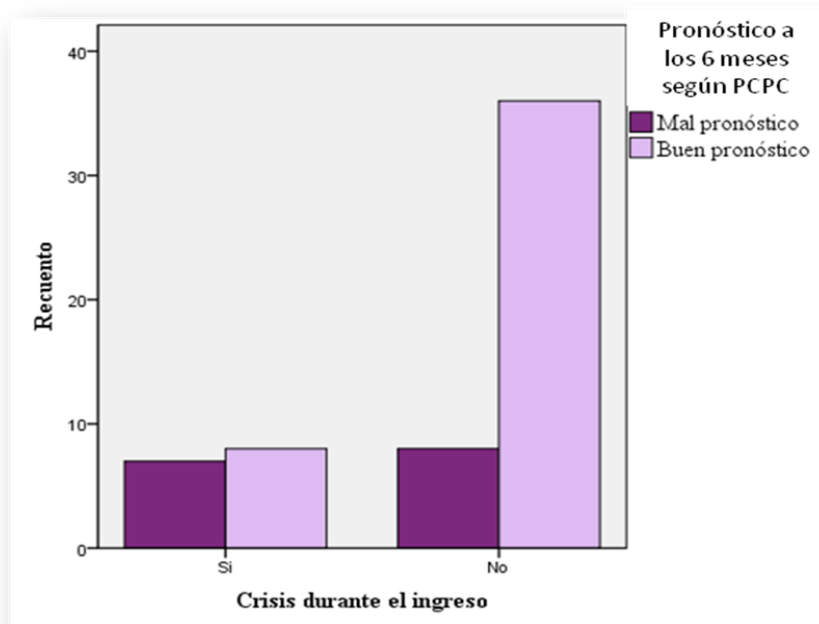
Estaban **recibiendo relajantes musculares durante la monitorización el 12% (7/59) de los pacientes y de ellos el 28% (2/7) presentó crisis eléctricas**, una niña con hemorragia y edema cerebral secundario, y un niño con shock séptico y distrés respiratorio agudo.

Desarrollaron estatus epiléptico el 60% (9/15) de los pacientes que presentaron crisis, siendo no convulsivo en el 66% (6/9) de los casos, sólo uno de ellos (1/6) se encontraba con relajantes musculares.

El porcentaje de episodios paroxísticos no epilépticos fue del 13,5% (8/59), que se correspondieron a movimientos extrapiramidales, mioclonías no epilépticas en pacientes con encefalitis autoinmune (3) y romboencefalitis (2); y crisis diencefálicas en pacientes con TCE grave (2) y encefalopatía por metotrexate (1).

La presencia de crisis epilépticas durante el ingreso se asoció a mal pronóstico neurológico (PCPC ≥ 4) a los 6 meses (RR= 2,6; IC95% 1,2-5,8; $p= 0,042$), Fig.92, sin estar asociado a un aumento de mortalidad ($p = 1$).

Fig. 92. Relación entre el pronóstico neurológico y la presencia de crisis epilépticas.



La presencia de crisis epilépticas durante el ingreso se asoció a mal pronóstico neurológico a los 6 meses, según la escala Pediatric Cerebral Performance Category (PCPC), considerando mal pronóstico neurológico una puntuación en dicha escala ≥ 4 .

A) CARACTERÍSTICAS DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS EN EL EEGa

Mediante el EEGa y excluyéndose los falsos positivos obtenidos durante la monitorización simultánea con video EEG, se **detectó actividad crítica en el 29% (38/130) de registros** con las siguientes características: crisis clínicas 13%, eléctricas 18%, subclínicas 26% y la combinación de crisis eléctricas-subclínicas-clínicas el 42%.

Las características de las crisis epilépticas detectadas en el EEGa en relación a su correlato cínico y la medicación recibida durante la realización de los registros se muestran en la **Tabla 26**.

Tabla 26. Características de la actividad crítica detectada por el EEGa.

CARACTERÍSTICAS DE LAS CRISIS EPILEPTICAS EN EEGa	N registros	MEDICACIÓN		
		Relajantes musculares	Midazolam perfusión	Midazolam y ≥ 1 FAE
Crisis eléctricas	7	3/7	7/7	6/7
Crisis subclínicas	10	0/10	9/10	8/10
Crisis clínicas	5	0/5	1/5	1/5
Combinación de las anteriores	16	1/16	9/16	9/16
Total	38	4	26	24

FAE: Fármaco antiepiléptico.

Las crisis no convulsivas (eléctricas o subclínicas) se detectaron en pacientes que se encontraban con midazolam en perfusión continua asociado a algún fármaco antiepiléptico, a diferencia de los registros con crisis clínicas en que sólo un paciente se encontraba con midazolam en perfusión continua asociado a varios FAE'S. De todos los registros en que se detectaron crisis eléctricas, 18% (7/38), el 43% (3/7) se estaban realizando con relajantes musculares, de ahí la importancia de la monitorización eléctrica en estas circunstancias.

B) CARACTERÍSTICAS DE LAS CRISIS EPILEPTICAS EN EL VIDEO EEG

Mediante el video EEG *se detectó actividad crítica en el 13% (15/113)* de los *registros* siendo *crisis no convulsivas* (subclínicas) el **60%** y el 40% se correspondió con registros en que se combinaron la crisis eléctricas-subclínicas-clínicas y se detectaron en pacientes que estaban recibiendo midazolam en perfusión continua asociado a otros fármacos antiepilépticos. No hubo ningún registro con crisis eléctricas o clínicas aisladas. Sólo hubo un registro que se realizó con relajantes musculares en el que se detectaron crisis no convulsivas.

Las características de las crisis epilépticas detectadas en el video EEG en relación a su correlato clínico y la medicación recibida durante la realización de los registros se muestran en la **Tabla 27**.

Tabla 27. Características de la actividad crítica detectada por el video EEG.

CARACTERÍSTICAS DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS EN EL VIDEO EEG	N registros	MEDICACIÓN		
		Relajantes musculares	Midazolam perfusión	Midazolam y ≥ 1 FAE
Crisis eléctricas	0			
Crisis subclínicas	9	0/9	0/9	8/9
Crisis clínicas	0			
Combinación de las anteriores	6	1/6	0/6	5/6
Total	15	1	0	13

C) CRISIS EPILÉPTICAS SEGÚN LAS DIFERENTES ETIOLOGÍAS DE DAÑO NEUROLÓGICO.

La frecuencia de registros en los que se detectaron las crisis epilépticas fue diferente según las distintas etiologías (*Tabla 28*).

Tabla 28. Crisis epilépticas según las diferentes etiologías de daño cerebral.

ETIOLOGÍAS DE DAÑO CEREBRAL	N	Nº Pacientes con crisis	Nº Pacientes con estatus epiléptico		Nº Registros (crisis) EEGa		Nº Registros (crisis) video EEG	
			Convulsivo	No convulsivo	No	Si	No	Si
TCE moderado	2	0			1	0	2	0
TCE grave	4	0			7	0	6	0
Hemorragia cerebral no accidental	3	3 (100%)		3	7	12	6	3
Encefalopatía aguda	18	5 (27,7%)	2	2	14	15	32	7
Infección del SNC	15	4 (26,6%)	1	1	30	5	27	2
Post-parada	4	0			16	0	9	0
Estatus epiléptico	7	0			4	0	7	0
Sepsis grave/shock	6	3 (50%)	0	0	13	6	9	3
Total	59	15/59 (25,4%)	3/9	6/9	92	38	98	15

Los *pacientes con hemorragia cerebral no accidental, encefalopatía aguda, infección del SNC y shock hemodinámico presentaron el mayor número de crisis epilépticas*. Desarrollaron estatus epiléptico, la mayoría estatus no convulsivo, los pacientes con los tres primeros diagnósticos. No hubo ningún paciente con TCE accidental moderado-grave, post-parada cardiorrespiratoria y estatus epiléptico que presentara crisis epilépticas, sin embargo el video EEG detectó anomalías epileptiformes focales como origen de las crisis epilépticas en 3/7 pacientes con diagnóstico de estatus epiléptico.

El número de registros en los que se detectaron las crisis epilépticas mediante EEGa fue superior al número de registros realizados con video EEG debido a una mayor duración de los estudios con EEGa.

6.2.4. ACTIVIDAD CEREBRAL BASAL SEGÚN LAS DIFERENTES ETIOLOGIAS DE AFECTACIÓN CEREBRAL

Si se tiene en cuenta los diagnósticos clínicos se pueden encontrar diferencias en los registros electroencefalográficos:

- *Niños con infección del SNC*

Fueron monitorizados 15 pacientes con este diagnóstico, 11/15 pacientes mediante EEGa (35 registros), todos con video EEG (29 registros) y 11/15 recibieron monitorización simultánea con los dos métodos (24 registros). Las características epidemiológicas, electroencefalográficas y clínicas de los pacientes con infección del SNC se muestran en la *Tabla 9.a*.

La mayoría de los pacientes presentaron un patrón continuo con variabilidad que se correspondió en uno de cada tres registros de video EEG con una actividad basal normal, lentificada reactiva o con alguna asimetría interhemisférica. Dos pacientes (Nº 2 y Nº 15 en la Tabla 9.a) con diagnóstico de encefalitis herpética tuvieron registros patológicos en el EEGa que se correspondieron con la presencia de BiPLED'S en el video EEG (Tabla 29).

Tabla 29. Actividad eléctrica cerebral basal con los dos métodos de monitorización en pacientes con infección del SNC.

Registros EEGa	ACTIVIDAD BASAL EN VIDEO EEG				
	Normal	Lentificado reactivo	Asimetrías interhemisféricas	Lentificado arreactivo con BiPLED'S	Hipovoltado arreactivo y anomalías epileptiformes
Continuo con variabilidad	6	5	5		
Continuo sin variabilidad					4 (3 BiPLED'S y 1 PLED'S)
Estatus epiléptico				4	

Presentaron *buena evolución clínica el 80% (12/15) de los pacientes*. Todos los pacientes con *patrón continuo con variabilidad presentaron evolución favorable*. Tres *tuvieron mal pronóstico neurológico*: 2 niños con encefalitis herpética que tuvieron *BiPLED'S* en el EEG, el primero falleció y el segundo quedó con graves secuelas neurológicas; 1 niña con meningitis tuberculosa tuvo un registro en video EEG lentificado con asimetrías y también quedó con graves secuelas neurológicas.

- *Niños con encefalopatía aguda*

Fueron monitorizados 18 pacientes con este diagnóstico, todos mediante video EEG (36 registros), 8/18 pacientes con EEGa (29 registros), y 8/18 recibieron monitorización simultánea con EEGa y video EEG (20 registros). Las características epidemiológicas, electroencefalográficas y clínicas de los pacientes con encefalopatía aguda se muestran en las *Tablas 10.a, 10.b y 10.c*.

La mayoría de los pacientes presentaron un patrón continuo con variabilidad que se correspondió en la mayoría de los casos con una actividad basal lentificada reactiva o con asimetrías interhemisféricas en el video EEG (Tabla 30).

NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

Presentaron *estatus epiléptico* el 22% (4/18) pacientes, 2/4 evolucionaron a patrón continuo con variabilidad presentando buena evolución y 2/4 desarrollaron estatus refractario al tratamiento por enfermedad metabólica (1) y FIRES (1) (este último precisó inducir coma barbitúrico). Un paciente con encefalopatía hepática (Nº 32 en la Tabla 10.c) presentó un patrón continuo de bajo voltaje y otro paciente con encefalopatía por metotrexate (Nº 27 en la Tabla 10.b) mostró una actividad delta arreactiva en el video EEG, sin poder monitorizarse con EEGa. Los 4 últimos pacientes evolucionaron de forma desfavorable: 3/4 fallecieron y 1/4 quedó con graves secuelas neurológicas. **Presentaron buena evolución** el 78% (14/18) pacientes, **todos tuvieron un patrón continuo con variabilidad**.

Tabla 30. Actividad eléctrica cerebral basal con los dos métodos de monitorización en pacientes con encefalopatía aguda.

Registros EEGa	ACTIVIDAD BASAL EN VIDEO EEG					
	Normal	Lentificado reactivo	Asimetrías interhemisféricas	Estatus epiléptico	Hipovoltado arreactivo	Brote supresión
Continuo con variabilidad	3	4	5			
Brote-supresión						4
Estatus epiléptico				3		
Continuo de bajo voltaje					1	

- *Niños con TCE accidental moderado-grave y hemorragia cerebral no accidental.*

Fueron monitorizados 6 pacientes con diagnóstico de TCE y 3 pacientes con hemorragia cerebral no accidental. Todos los pacientes con hemorragia cerebral (9

registros) y 4/6 pacientes con TCE (8 registros), fueron monitorizados con video EEG. Dos pacientes con TCE grave cumplieron criterios clínicos de muerte encefálica a las pocas horas del ingreso y sólo se pudo registrar la actividad eléctrica mediante EEGa. Recibieron monitorización simultánea con EEGa y video EEG 6/9 pacientes (12 registros). Las características epidemiológicas, electroencefalográficas y clínicas de los pacientes con hemorragia cerebral y TCE se muestran respectivamente, en las **Tablas 11 y 12**.

En este grupo de pacientes la mayoría de los registros fueron patológicos (continuo sin variabilidad, discontinuo, continuo de bajo voltaje e isoelectrico). El patrón continuo con variabilidad, en menor proporción, se registró en los últimos días del ingreso, correspondiéndose en la mayoría de los casos con asimetrías interhemisféricas en el video EEG, como reflejo de las secuelas del daño cerebral (Tabla 31).

Tabla 31. Actividad eléctrica cerebral basal con los dos métodos de monitorización en pacientes con TCE accidental moderado-grave y hemorragia cerebral no accidental.

Registros EEGa	ACTIVIDAD BASAL EN VIDEO EEG					Muerte encefálica
	Asimetría interhemisférica	Lentificado reactivo	Lentificado arreactivo	HipoV. con anomalías epileptiformes	HipoV. arreactivo	
Continuo con variabilidad	4	2				
Continuo sin variabilidad			1			
Discontinuo			1	3		
Continuo de bajo voltaje					1	
Isoeléctrico						2

HipoV: hipovoltado

Presentaron mala evolución el 55% (5/9) de los pacientes, 2 pacientes con TCE grave fallecieron y 3 pacientes (2 con hemorragia cerebral y 1 con TCE grave) quedaron con graves secuelas neurológicas. **Todos los pacientes con mala evolución tuvieron registros eléctricos muy patológicos** (estatus epiléptico refractario, discontinuo, continuo de bajo voltaje e isoelectrico).

- **Niños con estatus epiléptico**

Fueron monitorizados 7 pacientes con este diagnóstico, todos mediante video EEG (7 registros) y 4/7 pacientes con EEGa (4 registros). Las características epidemiológicas, electroencefalográficas y clínicas de los pacientes con estatus epiléptico se muestran en la **Tabla 13**.

Los pacientes con monitorización simultánea (4/7 pacientes) presentaron un **patrón continuo con variabilidad que se correspondió en todos los casos con una actividad cerebral basal normal en el video EEG (Tabla 32)**. En 3/7 registros de video EEG se localizaron anomalías epileptiformes intercríticas focales como origen del estatus epiléptico.

Tabla 32. Actividad eléctrica cerebral basal con los dos métodos de monitorización en pacientes con estatus epiléptico.

Registros EEGa	ACTIVIDAD BASAL EN VIDEO EEG
	Normal
Continuo con variabilidad	4

Todos llegaron a la UCIP con un fármaco antiepiléptico, como se muestra en la **Tabla 13**, que controló el estatus, sin presentar nuevos episodios de crisis ni estatus epiléptico en UCIP.

- **Niños con shock hemodinámico**

Fueron monitorizados 6 pacientes con este diagnóstico, todos mediante video EEG (12 registros), 5/6 pacientes con EEGa (19 registros) y monitorización simultánea (12 registros). Las características epidemiológicas, electroencefalográficas y clínicas de los pacientes con shock hemodinámico se muestran en la **Tabla 15**.

Los pacientes con monitorización simultánea presentaron como patrón más frecuente en el EEGa **un patrón continuo con variabilidad que se correspondió en la mayoría de los casos con una actividad cerebral basal lentificada reactiva** en el video EEG, como reflejo de la afectación transitoria a nivel cerebral de una situación clínica con labilidad hemodinámica. Un paciente (*Caso clínico 3, paciente N° 58 en la Tabla 15*) que sufrió infarto de la arteria cerebral media izquierda tuvo dos registros de patrón continuo con variabilidad en el EEGa que se correspondieron en el video EEG con asimetría interhemisférica con una disminución del voltaje en el hemisferio cerebral izquierdo. **El patrón continuo de bajo voltaje se asoció a una actividad basal hipovoltada arreactiva** en el video EEG (**Tabla 33**).

Tabla 33. Actividad eléctrica cerebral basal con los dos métodos de monitorización en pacientes con shock hemodinámico.

Registros EEGa	ACTIVIDAD BASAL EN VIDEO EEG			
	Asimetría interhemisférica	Lentificado reactivo	Normal	Hipovoltado arreactivo
Continuo con variabilidad	2	4	1	
Continuo de bajo voltaje				5

Presentaron evolución favorable el 83% (5/6) de los pacientes. El paciente que presentó **patrón continuo de bajo voltaje evolucionó con retraso psicomotor y graves secuelas** neurológicas (*paciente N° 54 en la Tabla 15*).

- ***Niños con parada cardiorrespiratoria***

Fueron monitorizados 4 pacientes con este diagnóstico. Todos ellos entraron en el protocolo de hipotermia terapéutica, manteniéndoles bajo una temperatura central 33-34°C durante 36-48 horas. Durante este tiempo los pacientes permanecieron sedoanalgesiados con fentanilo y midazolam, y paralizados con relajantes musculares, sin posibilidad de realizar exploración neurológica valorable.

Todos los pacientes fueron monitorizados con EEGa (16 registros) y 3/4 pacientes mediante video EEG, con monitorización simultánea (9 registros) durante el tiempo de la hipotermia, en la fase de recalentamiento y en normotermia. Las características epidemiológicas, electroencefalográficas y clínicas de los pacientes con parada cardiorrespiratoria se muestran en la **Tabla 14**.

Dos niños presentaron en el EEGa ***patrón continuo con variabilidad correspondiéndose con ritmos rápidos medicamentosos durante la fase de hipotermia-recalentamiento y con actividad cerebral basal normal en la fase de normotermia (Tabla 34)***. Los dos pacientes evolucionaron sin secuelas neurológicas.

Los otros ***dos pacientes presentaron registros muy patológicos en el EEGa y video EEG durante la hipotermia que se mantuvieron en el recalentamiento y finalmente fallecieron***: una adolescente (*caso clínico 8, paciente N° 52 en la Tabla 14*) presentó patrón inicial muy suprimido con evolución a brote-supresión, finalizando con GPED'S y patrón isoelectrico, con exploración clínica compatible con muerte encefálica. Otra niña (*N° 51 en la Tabla 14*) que ingresó a las 48 horas de hipotermia instaurada en otro centro, mostró patrón discontinuo en el EEGa que evolucionó a isoelectrico en el recalentamiento, con exploración clínica compatible con muerte encefálica. En este último paciente no se pudo realizar video EEG.

Tabla 34. Actividad eléctrica cerebral basal con los dos métodos de monitorización en pacientes con parada cardiorrespiratoria.

Registros EEGa	ACTIVIDAD BASAL EN VIDEO EEG					Muerte encefálica
	Ritmos rápidos medicamentosos	Normal	Lentificado arreactivo	Brote supresión	HipoV. arreactivo	
Continuo con variabilidad	2	2				
Continuo sin variabilidad			2			
Brote-supresión				1		
Discontinuo					1 (GPED'S)	
Isoeléctrico					1	2

HipoV: hipovoltado

6.2.5. RELACIÓN ENTRE LOS PATRONES EN EL EEGa Y EL PRONÓSTICO NEUROLÓGICO

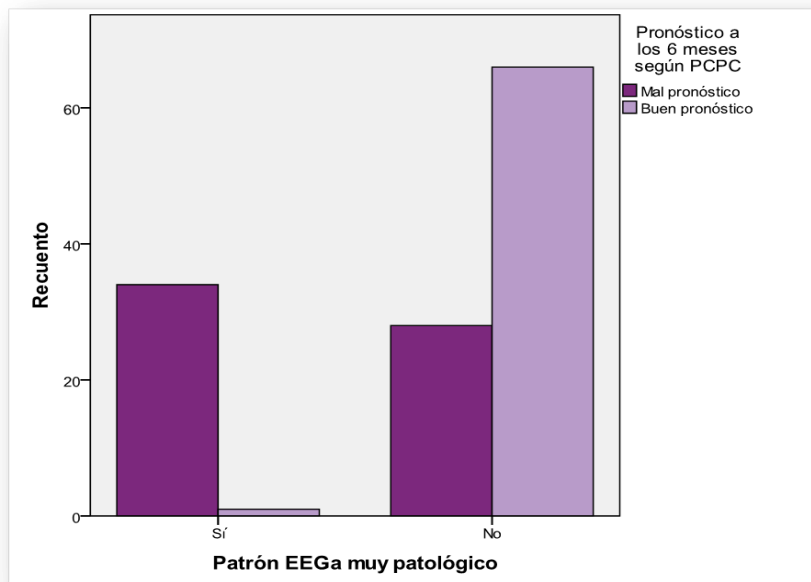
El pronóstico se valoró según la escala clínica PCPC que clasifica el pronóstico en 6 grados, desde buena recuperación (1 punto) hasta muerte encefálica o éxitus (6 puntos). Se ha definido mal pronóstico neurológico una puntuación PCPC ≥ 4 .

De los pacientes que fueron monitorizados eléctricamente, **a los 6 meses presentaron mala evolución el 25% (15/59) de los niños: 47% (7/15) presentaron discapacidad grave** (PCPC 4) y el **53% (8/15) falleció** (PCPC 6) por muerte encefálica (6/8) y por fracaso multiorgánico (2/8).

Se ha analizado la relación entre la presencia de **registros muy patológicos en el EEGa** (estatus epiléptico refractario, discontinuo, brote-supresión, continuo de bajo voltaje e isoeleétrico) y el pronóstico neurológico a los 6 meses, encontrando que **los**

pacientes que presentaron estos patrones tuvieron peor evolución que los pacientes sin esos registros (RR= 3,3; IC95% 2,4-4,5; p=0,0001). Fig. 93.

Fig. 93. Relación entre el pronóstico neurológico a los 6 meses y el patrón eléctrico en EEGa.



Los pacientes que tuvieron registros muy patológicos en el EEGa presentaron peor pronóstico neurológico a los 6 meses que los pacientes sin estos registros, en una magnitud 3,3 veces superior.

6.3. MARCADORES SÉRICOS DE DAÑO CEREBRAL

6.3.1. VALORES DE LAS PROTEÍNAS COMO PREDICTORES DEL PRONÓSTICO NEUROLÓGICO.

Se ha valorado el pronóstico neurológico de los pacientes al alta hospitalaria y a los 6 meses según la escala clínica PCPC. Se ha considerado pronóstico desfavorable una puntuación en PCPC ≥ 4 y se ha clasificado a los pacientes en dos grupos, los que presentaron una evolución favorable y los que tuvieron mal pronóstico neurológico. ***Al alta hospitalaria el 25% (18/71) de los pacientes tuvieron mal pronóstico neurológico con un 13% (9/71) de pacientes fallecidos.*** Durante el periodo de seguimiento el pronóstico neurológico a los 6 meses se modificó con respecto al alta hospitalaria en 4/71 pacientes: 1/71 niña (caso clínico 9, paciente N° 35 en la Tabla 11) que tenía

discapacidad moderada (PCPC 3) progresó con mala evolución a los 6 meses con retraso psicomotor, hemiparesia izquierda y epilepsia (PCPC 4); y 3/71 niños (*caso clínico 5-paciente N° 31 en la Tabla 10.c, paciente N° 37 en la Tabla 12 y caso 3-paciente N° 58 en la Tabla 15*) que tuvieron discapacidad grave (PCPC 4) al alta hospitalaria evolucionaron favorablemente (PCPC 3). De modo que **a los 6 meses, el 22% (16/71) de los pacientes tuvo mal pronóstico neurológico**. No hubo ningún éxito tras el alta hospitalaria y el periodo de seguimiento.

6.3.1.a. Valores séricos de NSE y pronóstico al alta hospitalaria

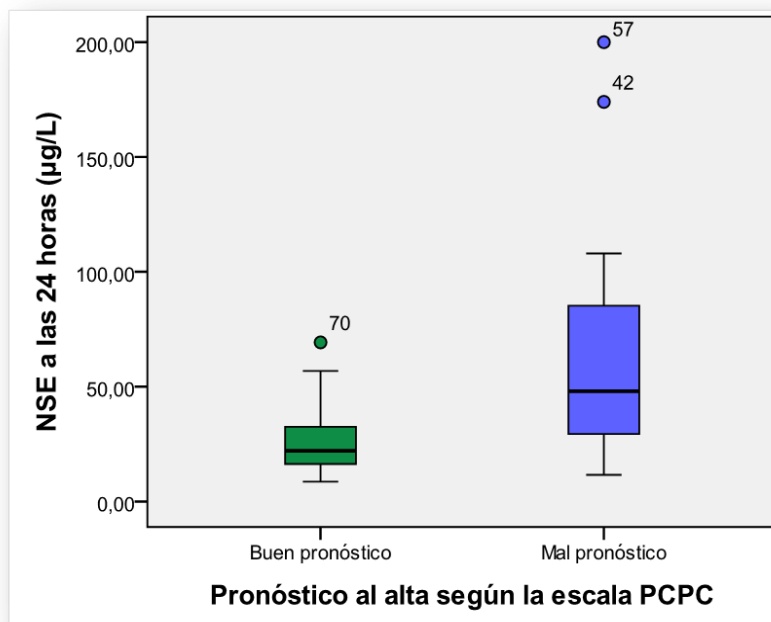
Se han encontrado diferencias significativas en el valor de NSE a las 24 y 72 horas del ingreso entre los dos grupos, no así dentro de las primeras 12 horas ni a la semana del ingreso en UCIP. **Tabla 35 y Fig. 94 y 95.**

Tabla 35. Diferencias en los valores séricos de NSE según el pronóstico neurológico al alta hospitalaria.

Horas	Grupo	Mediana (µg/L)	Rango (µg/L)	<i>p</i>
12 horas	PCPC < 4	28,4	10,9 - 135	0,093
	PCPC ≥ 4	45,4	17 - 200	
24 horas	PCPC < 4	22,1	8,6 - 69,3	0,002
	PCPC ≥ 4	48	11,6 - 200	
72 horas	PCPC < 4	20,1	7,3 - 72	0,012
	PCPC ≥ 4	35,1	16,1 - 200	
5°-7° día	PCPC < 4	20,45	7,3 - 78	0,132
	PCPC ≥ 4	28,1	18,3 - 110	

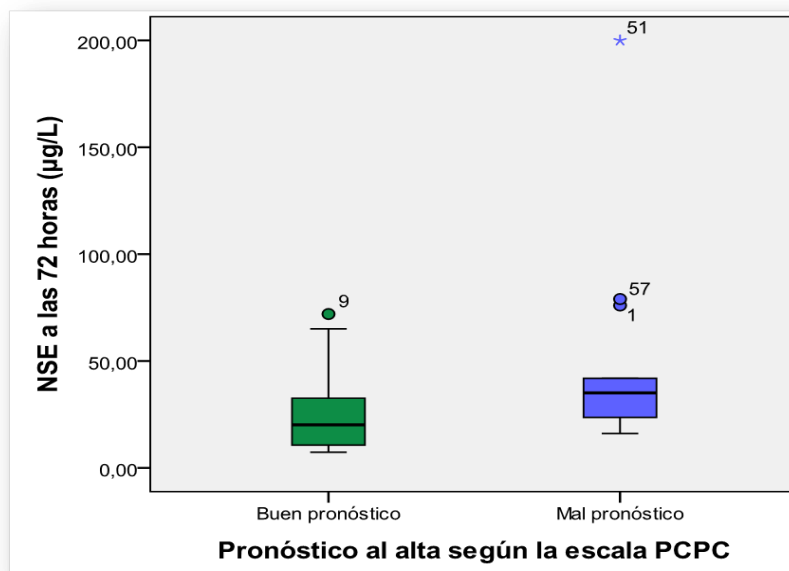
PCPC < 4: pronóstico neurológico favorable; PCPC ≥ 4: pronóstico neurológico desfavorable.

Fig. 94. Valores séricos de NSE a las 24 horas del ingreso en UCIP en los dos grupos.



Los niveles séricos de NSE a las 24 horas del ingreso en UCIP fueron superiores en el grupo con mal pronóstico neurológico ($p = 0,002$).

Fig. 95. Valores séricos de NSE a las 72 horas del ingreso en UCIP en los dos grupos.



Las concentraciones séricas de NSE a las 72 horas del ingreso en UCIP fueron superiores en el grupo con pronóstico neurológico desfavorable ($p = 0,012$).

Después de hallar diferencias significativas en las cifras séricas de NSE entre los dos grupos en momentos diferentes, se ha buscado el valor sérico de NSE que mejor prediga el pronóstico neurológico al alta hospitalaria. Analizando el área bajo la curva ROC, se ha encontrado un mejor valor predictivo a las 24 horas que a las 72 horas (*Tabla 36 y Fig. 96*). Así un **valor sérico de NSE $\geq 27 \mu\text{g/L}$ a las 24 horas del ingreso en UCIP se asoció a mal pronóstico neurológico** (S 92%, E 66%, VPP 54% y VPN 89%).

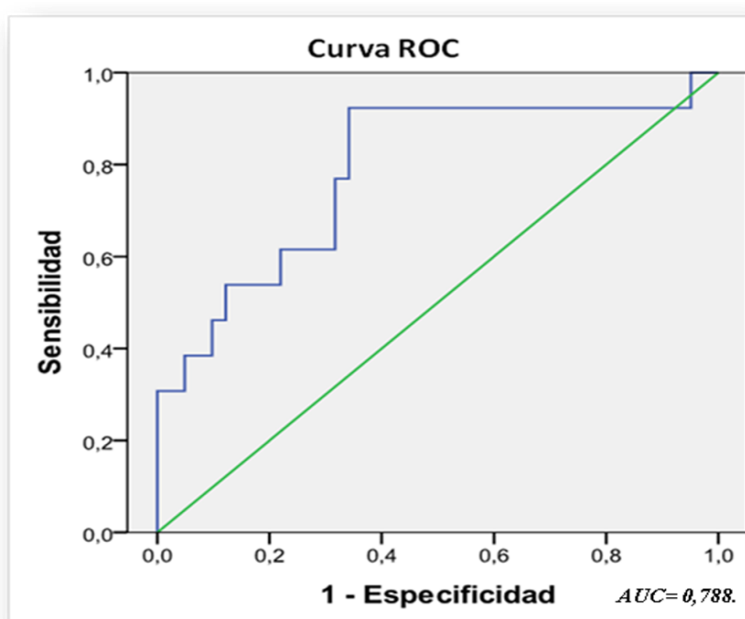
Tabla 36. Puntos de corte en el valor sérico de NSE según la curva ROC para predecir pronóstico neurológico al alta hospitalaria.

Tiempo	AUC	Punto de corte ($\mu\text{g/L}$)	S	E
24 horas	0,788	27	92%	66%
72 horas	0,756	21	85%	62%

AUC: área bajo la curva ROC; S: sensibilidad; E: especificidad

El AUC de NSE a las 24 horas para predecir pronóstico neurológico al alta hospitalaria es mayor que el AUC a las 72 horas.

Fig. 96. Curva ROC de NSE a las 24 horas del ingreso en UCIP para predecir el pronóstico neurológico al alta hospitalaria.



6.3.1.b. Valores séricos de NSE y pronóstico a los 6 meses del ingreso en UCIP

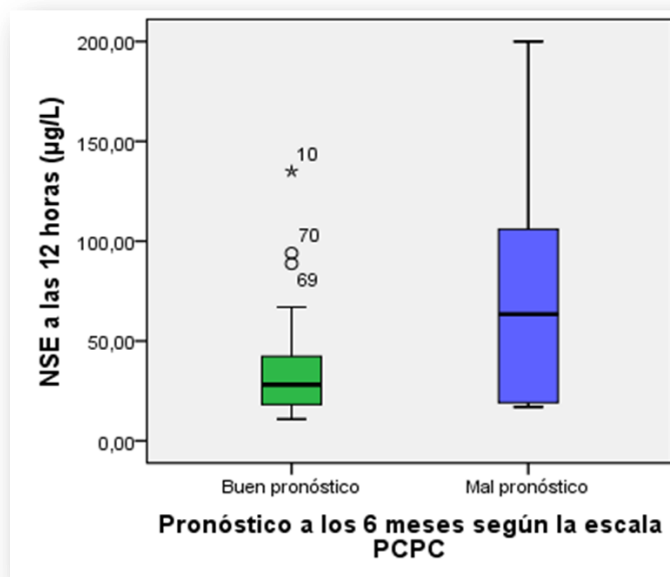
Los resultados anteriores informan que NSE sirve para predecir el pronóstico neurológico al alta hospitalaria, con elevada S y VPN. Es importante conocer si esta utilidad se mantiene a largo plazo, debido a que la situación clínica al alta hospitalaria de 4/71 pacientes se modificó durante el periodo de seguimiento. Cuando se ha analizado la presencia de diferencias significativas en el valor de NSE entre los dos grupos (pronóstico favorable y desfavorable) a los 6 meses del ingreso en UCIP, se ha encontrado que las concentraciones séricas de NSE dentro de los tres primeros días del ingreso fueron superiores en los pacientes que tuvieron mal pronóstico neurológico a largo plazo. Estas diferencias se observan en la **Tabla 37 y Fig. 97, 98 y 99**.

Tabla 37. Diferencias en los valores séricos de NSE según el pronóstico neurológico a los 6 meses.

Horas	Grupo	Mediana (µg/L)	Rango (µg/L)	<i>p</i>
12 horas	PCPC < 4	28,1	10,9 - 135	0,019
	PCPC ≥ 4	63,4	17 - 200	
24 horas	PCPC < 4	22,3	8,6 - 69,3	0,003
	PCPC ≥ 4	48	11,6 - 200	
72 horas	PCPC < 4	20,1	7,3 - 72	0,016
	PCPC ≥ 4	35,1	10 - 200	
5°-7° día	PCPC < 4	20,45	7,3 - 110	0,173
	PCPC ≥ 4	28,1	18,3 - 82	

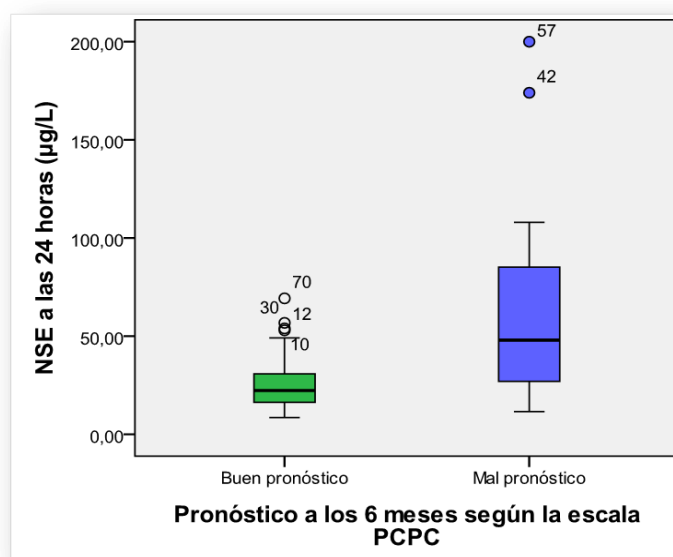
PCPC < 4: pronóstico neurológico favorable; PCPC ≥ 4: pronóstico neurológico desfavorable.

Fig. 97. Valores séricos de NSE dentro de las primeras 12 horas del ingreso en UCIP en los dos grupos.



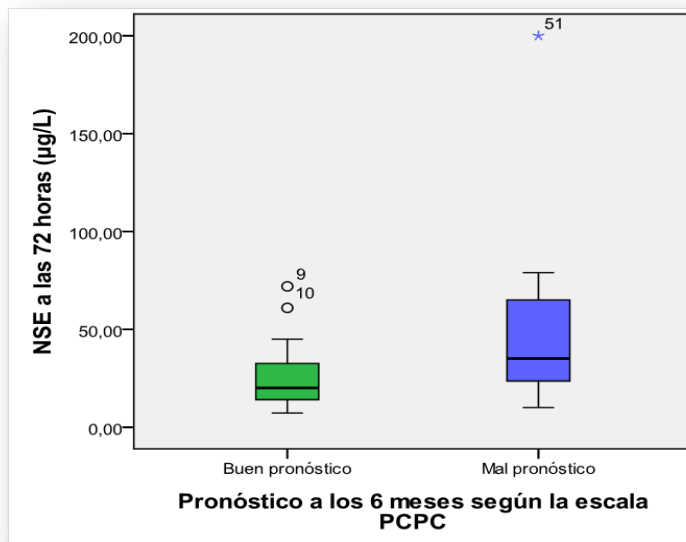
Los niveles séricos de NSE dentro de las primeras 12 horas del ingreso en UCIP son superiores en el grupo con mal pronóstico neurológico a los 6 meses ($p = 0,019$).

Fig. 98. Valores séricos de NSE a las 24 horas del ingreso en UCIP en los dos grupos.



Las concentraciones séricas de NSE a las 24 horas son superiores en el grupo con pronóstico neurológico desfavorable a los 6 meses ($p = 0,003$).

Fig. 99. Valores séricos de NSE a las 72 horas del ingreso en UCIP en los dos grupos.



Las concentraciones séricas de NSE a las 72 horas del ingreso en UCIP son superiores en el grupo con mal pronóstico neurológico a los 6 meses ($p = 0,016$).

Analizando el área bajo la curva ROC para encontrar el mejor punto de corte que prediga el pronóstico a los 6 meses, se ha señalado el mismo valor que se encontró como mejor predictor de evolución al alta hospitalaria. Así una **concentración sérica de NSE $\geq 27 \mu\text{g/L}$ a las 24 horas del ingreso en UCIP se ha asociado a mal pronóstico neurológico a los 6 meses** (S 84%, E 64%, VPP 50% y VPN 93%). **Tablas 38, 39 y Fig. 100**

Tabla 38. Puntos de corte en el valor sérico de NSE según la curva ROC para predecir pronóstico neurológico a los 6 meses.

Tiempo	AUC	Punto de corte ($\mu\text{g/L}$)	S	E
12 horas	0,714	39,5	69%	72%
24 horas	0,771	27	84%	64%
72 horas	0,745	21	84%	62%

AUC: área bajo la curva ROC; S: sensibilidad; E: especificidad.

El AUC de NSE a las 24 horas es superior que el AUC de NSE a las 12 y 72 horas, para predecir pronóstico neurológico a los 6 meses.

Fig. 100. Curva ROC de NSE a las 24 horas del ingreso en UCIP para predecir pronóstico neurológico a los 6 meses.

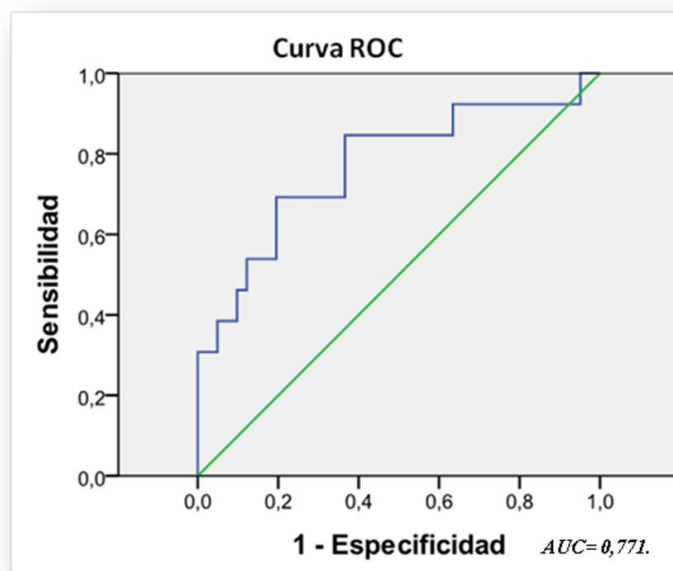


Tabla 39. Valor predictivo de $NSE \geq 27 \mu\text{g/L}$ a las 24 horas del ingreso en UCIP, del pronóstico neurológico al alta hospitalaria y a los 6 meses.

	AUC	S	E	VPP	VPN
Valor pronóstico al alta hospitalaria	0,788	92%	66%	54%	89%
Valor pronóstico a los 6 meses	0,771	84%	64%	50%	93%

AUC: área bajo la curva ROC; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

En 4/71 pacientes se ha observado un cambio en la situación neurológica durante el tiempo de seguimiento. A pesar de ello, el valor predictivo de NSE en cuanto al pronóstico neurológico al alta hospitalaria y a los 6 meses no se modifica, con elevado VPN, de tal manera que **concentraciones séricas de NSE < 27 a las 24 horas del ingreso en UCIP, predicen evolución favorable a largo plazo con elevada precisión.**

6.3.1.c. Valores séricos de S-100 β y pronóstico al alta hospitalaria

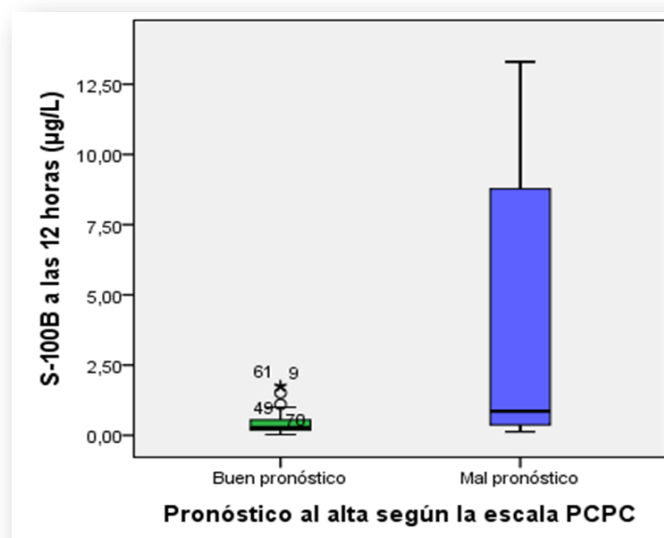
De igual manera que se ha hecho con NSE, también se ha analizado si existen diferencias significativas en el valor de S-100 β entre los dos grupos, hallándose valores superiores de S-100 β dentro de las primeras 12 y 24 horas del ingreso en UCIP en el grupo de pronóstico neurológico desfavorable. *Tabla 40, Fig. 101 y 102.*

Tabla 40. Diferencias en los valores séricos de S-100 β según el pronóstico neurológico al alta hospitalaria.

Horas	Grupo	Mediana ($\mu\text{g/L}$)	Rango ($\mu\text{g/L}$)	<i>p</i>
12 horas	PCPC < 4	0,28	0,03 – 1,77	0,002
	PCPC \geq 4	0,86	0,13 – 13,3	
24 horas	PCPC < 4	0,25	0,03 – 1,4	0,036
	PCPC \geq 4	0,56	0,08 – 3,08	
72 horas	PCPC < 4	0,23	0,04 – 1,34	0,138
	PCPC \geq 4	0,44	0,07- 2,22	
5°-7° día	PCPC < 4	0,26	0,04 – 0,7	0,314
	PCPC \geq 4	0,34	0,05 – 1,82	

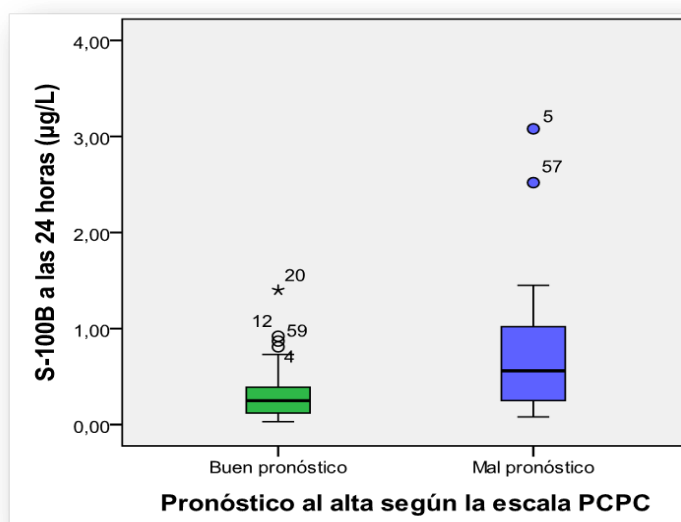
PCPC < 4: pronóstico neurológico favorable; PCPC \geq 4: pronóstico neurológico desfavorable.

Fig. 101. Valores séricos de S-100 β a las 12 horas del ingreso en UCIP en los dos grupos.



Las concentraciones de S-100 β dentro de las primeras 12 horas del ingreso son superiores en el grupo con mal pronóstico neurológico al alta hospitalaria ($p= 0,002$).

Fig. 102. Valores séricos de S-100 β a las 24 horas del ingreso en UCIP en los dos grupos.



Los niveles séricos de S-100 β a las 24 horas del ingreso en UCIP son superiores en el grupo con pronóstico neurológico desfavorable ($p= 0,0036$).

Al analizar el área bajo la curva ROC de S-100β a las 12 y 24 horas, se ha encontrado un mejor valor predictivo de S-100β a las 12 horas del ingreso en UCIP (*Tabla 41 y Fig. 103*). Una concentración sérica de S-100β $\geq 0,56 \mu\text{g/L}$ a las 12 horas del ingreso en UCIP se ha asociado a mal pronóstico neurológico al alta hospitalaria (S 69%, E 77%, VPP 45% y VPN 88%).

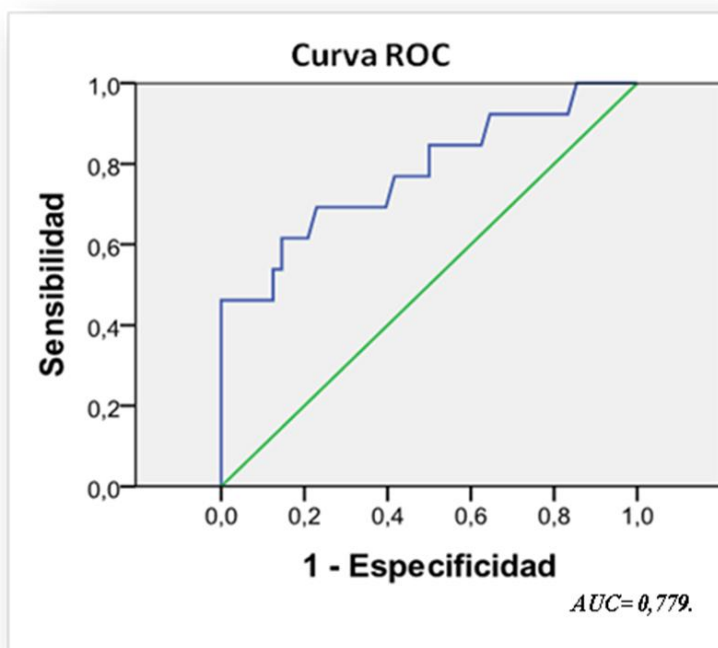
Tabla 41. Puntos de corte en el valor de S-100β según la curva ROC para predecir pronóstico neurológico al alta hospitalaria.

Tiempo	AUC	Punto de corte (μg/L)	S	E
12 horas	0,779	0,56	69%	77%
24 horas	0,694	0,43	61%	78%

AUC: área bajo la curva ROC; S: sensibilidad; E: especificidad.

El AUC de S-100β a las 12 horas es superior que el AUC de S-100β a las 24 horas, para predecir pronóstico neurológico al alta hospitalaria.

Fig. 103. Curva ROC de S-100β dentro de las primeras 12 horas del ingreso en UCIP para predecir pronóstico neurológico al alta hospitalaria.



6.3.1.d. Valores séricos de S-100β y pronóstico a los 6 meses del ingreso en UCIP

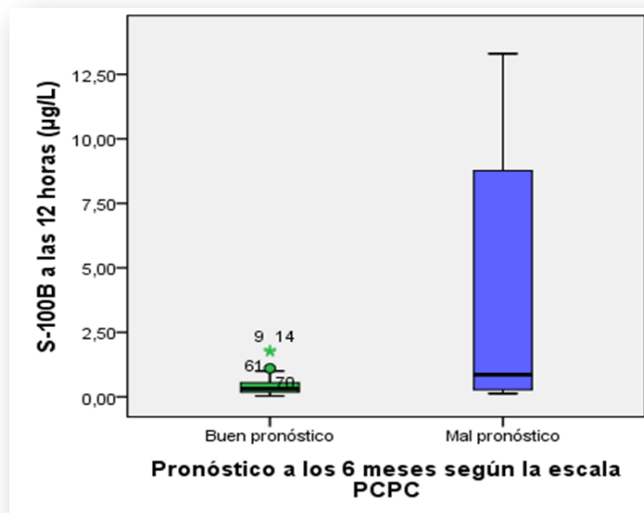
Los resultados anteriores indican que S-100β también es predictor del pronóstico neurológico al alta hospitalaria. Se ha analizado si esta utilidad se mantiene a largo plazo, como sucede con NSE. Al comparar las concentraciones séricas de S-100β entre los dos grupos, se ha encontrado que los niveles séricos de S-100β a las 12 horas fueron superiores en el grupo con pronóstico neurológico desfavorable. **Tabla 42 y Fig. 104.**

Tabla 42. Diferencias en los valores de S-100β según el pronóstico a los 6 meses.

Horas	Grupo	Mediana (µg/L)	Rango (µg/L)	p
12 horas	PCPC < 4	0,32	0,03- 1,82	0,006
	PCPC ≥ 4	0,86	0,13 – 13,3	
24 horas	PCPC < 4	0,26	0,03 – 1,4	0,126
	PCPC ≥ 4	0,46	0,08 – 3,08	
72 horas	PCPC < 4	0,27	0,04 – 2,22	0,46
	PCPC ≥ 4	0,29	0,07- 1,53	
5°-7° día	PCPC < 4	0,28	0,04 – 1,82	0,282
	PCPC ≥ 4	0,34	0,05 – 0,79	

PCPC < 4: pronóstico neurológico favorable; PCPC ≥ 4: pronóstico neurológico desfavorable.

Fig. 104. Valores séricos de S-100β en las primeras 12 horas del ingreso en UCIP en los dos grupos.



Las concentraciones séricas de S-100β dentro de las primeras 12 horas del ingreso son superiores en el grupo con pronóstico neurológico desfavorable ($p = 0,006$).

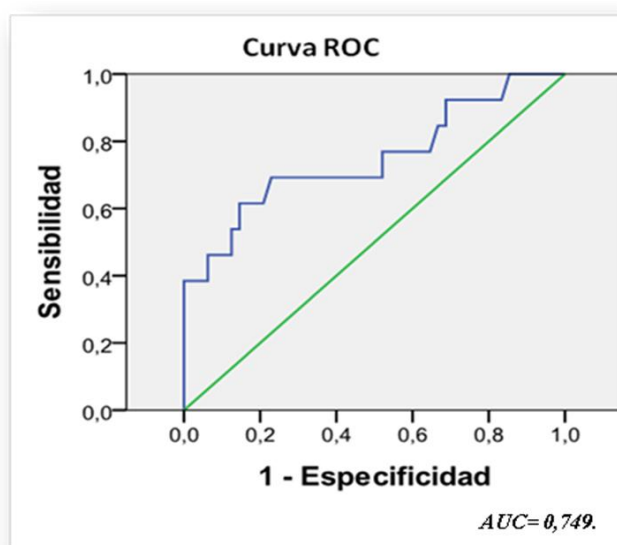
Analizando el área bajo la curva ROC, se ha encontrado que un punto de corte de S-100β $\geq 0,56 \mu\text{g/L}$ a las 12 horas del ingreso en UCIP mantiene el mismo valor predictivo para el pronóstico neurológico al alta hospitalaria y a los 6 meses. *Tabla 43 y Fig. 105.*

Tabla 43. Valor predictivo de S-100β $\geq 0,56 \mu\text{g/L}$ a las 12 horas del ingreso en UCIP, en relación al pronóstico neurológico al alta hospitalaria y a los 6 meses

	AUC	S	E	VPP	VPN
Valor pronóstico al alta hospitalaria	0,779	69%	77%	45%	88%
Valor pronóstico a los 6 meses	0,749	69%	78%	45%	93%

AUC: área bajo la curva ROC; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

Fig. 105. Curva ROC de S-100β dentro de las primeras 12 horas del ingreso en UCIP como predictor de pronóstico neurológico a los 6 meses.



En la **Tabla 44** se muestran los valores predictivos de S-100 β y NSE, con los puntos de corte señalados como óptimos a través de la curva ROC, para predecir el pronóstico neurológico a los 6 meses.

Tabla 44. Valor predictivo de S-100 β y NSE en relación al pronóstico neurológico a los 6 meses.

	Punto de corte ($\mu\text{g/L}$)	Tiempo (horas)	AUC	S	E	VPP	VPN
NSE	≥ 27	24	0,771	84%	64%	50%	93%
S-100 β	$\geq 0,56$	12	0,749	69%	78%	45%	93%

AUC: área bajo la curva ROC; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

Destacando los resultados del valor predictivo de las proteínas para predecir pronóstico neurológico a los 6 meses, se ha encontrado que NSE es más sensible y S-100 β es más específica de daño cerebral, aunque las dos muestran elevado VPN, de tal manera que *concentraciones séricas de NSE < 27 $\mu\text{g/L}$ a las 24 horas y S-100 β < 0,56 $\mu\text{g/L}$ dentro de las primeras 12 horas del ingreso en UCIP, predicen buen pronóstico neurológico a largo plazo con elevada probabilidad*. Se ha evaluado si la cuantificación de los niveles de las dos proteínas juntas mejora la predicción del pronóstico neurológico, obteniendo mayor E con menor VPN para mala evolución que cuando se analizan de forma individual (**Tabla 45**).

Tabla 45. Valor predictivo de ambas proteínas para el pronóstico a los 6 meses.

	Punto de corte ($\mu\text{g/L}$)	Tiempo (horas)	S	E	VPP	VPN
NSE y S-100 β	≥ 27	24	55%	88,6%	55%	88,6%
	$\geq 0,56$	12				

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

Los datos anteriores evidencian que S-100 β y NSE son marcadores bioquímicos para evaluar el daño cerebral. Se ha analizado qué relación existe entre las dos proteínas, objetivándose una correlación positiva entre ellas de modo que a medida que aumenta la concentración sérica de S-100 β también lo hacen los niveles de NSE (*Tabla 46*).

Tabla 46. Correlación entre las concentraciones séricas de S-100 β y NSE.

Tiempo	r _s	p
12 horas	0,409	<0,05
24 horas	0,424	<0,05
72 horas	0,519	<0,05
5°-7° día	0,071	N.S

r_s: índice de correlación de Spearman.

Cuando se ha evaluado la relación existente entre las concentraciones séricas de S-100 β y NSE dentro de las primeras 12 horas del ingreso en UCIP, y las puntuaciones en las escalas de PRIMS III y SCG al ingreso, se ha encontrado una relación positiva entre los niveles séricos de S-100 β y la puntuación en la escala de PRIMS III (*Tabla 47*) y una relación negativa entre los valores séricos de S-100 β y la SCG (*Tabla 48*). Sin embargo no se ha objetivado ninguna relación entre los niveles séricos de NSE y las puntuaciones en las escalas PRIMS III y SCG. Estos datos refuerzan los resultados anteriores sobre la especificidad y precocidad de S-100 β como marcador de daño cerebral.

Tabla 47. Correlación entre los valores séricos de las proteínas dentro de las primeras 12 horas del ingreso en UCIP y la puntuación de PRIMS III al ingreso.

	Tiempo (horas)	r _s	p
S-100 β	12	0,54	<0,05
NSE	12	0,142	N.S

r_s: índice de correlación de Spearman.

Los niños con mayores puntuaciones en la escala de PRIMS III tuvieron mayores concentraciones séricas de S-100 β dentro de las primeras 12 horas del ingreso en UCIP.

Tabla 48. Correlación entre los valores séricos de las proteínas dentro de las primeras 12 horas del ingreso en UCIP y la puntuación en la SCG al ingreso.

	Tiempo (horas)	r _s	p
S-100 β	12	- 0,29	<0,05
NSE	12	-0,17	N.S

r_s, índice de correlación de Spearman.

Los pacientes con menores puntuaciones en la SCG al ingreso tuvieron mayores niveles séricos de S-100 β dentro de las primeras 12 horas del ingreso en UCIP, aunque esta relación es débil. Esto podría estar justificado porque la puntuación en la SCG no se evalúa de forma adecuada en pacientes sedoanalgesiadados y sometidos a ventilación mecánica, siendo un dato poco objetivo para valorar la gravedad de la lesión cerebral.

6.3.2. VALORES SÉRICOS DE LAS PROTEÍNAS EN RELACIÓN A LA PRESENCIA DE SECUELAS MOTORAS

Se ha analizado si los valores de las proteínas muestran diferencias significativas en relación a la presencia de secuelas motoras tales como paresias, distonías o coreatetosis entre los pacientes sobrevivientes, al alta hospitalaria y a los 6 meses.

Al alta hospitalaria, el **30% (19/62) de los pacientes sobrevivientes tuvieron secuelas motoras**. De ellos, 8 evolucionaron favorablemente con desaparición de las alteraciones motoras, de modo que **a los 6 meses quedaron con secuelas el 18% (11/62) de los pacientes**.

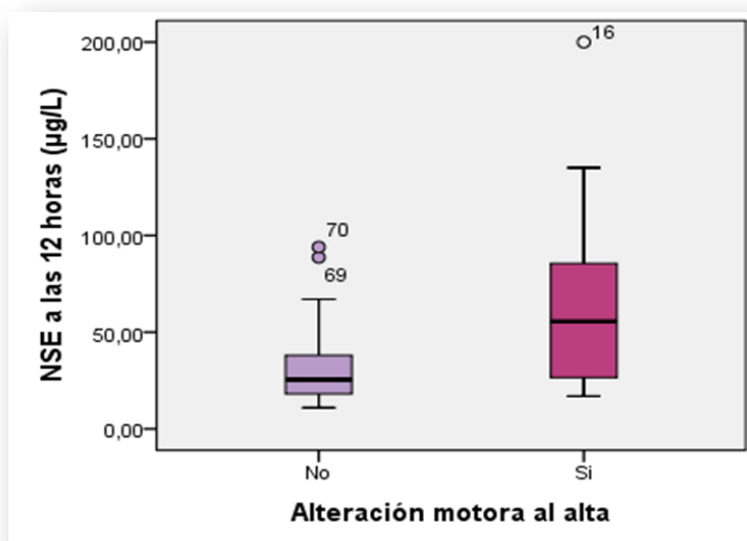
6.3.2.a. Valores séricos de NSE y secuelas motoras al alta hospitalaria

Se han encontrado diferencias significativas en las concentraciones séricas de NSE dentro de las primeras 12 horas y a las 24 horas del ingreso en UCIP entre los dos grupos, con concentraciones superiores en los pacientes con secuelas motoras al alta hospitalaria. A las 72 horas la diferencia está próxima a alcanzar la significación estadística. **Tabla 49, Fig. 106 y 107.**

Tabla 49. Diferencias en los valores séricos de NSE según la presencia de secuelas motoras al alta hospitalaria.

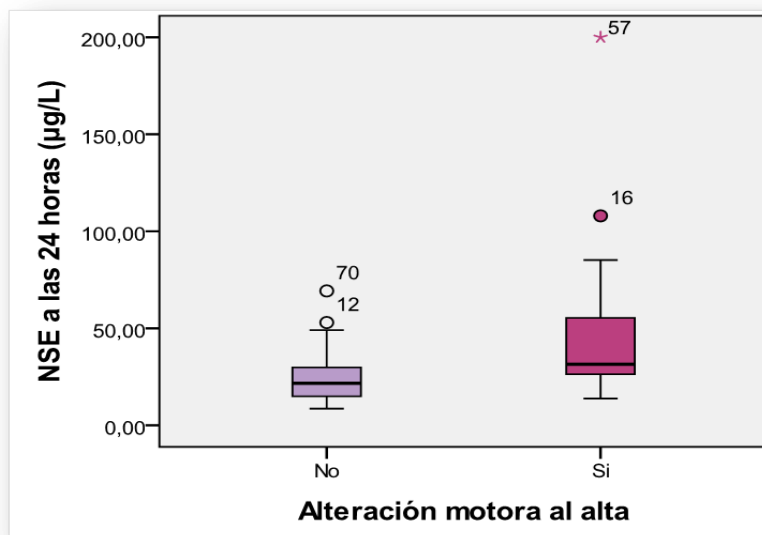
Horas	Secuelas motoras	Mediana (µg/L)	Rango (µg/L)	<i>p</i>
12 horas	No	25,45	10,9 - 94	0,008
	Si	55,6	16,9 - 200	
24 horas	No	21,65	8,6 - 69,3	0,005
	Si	31,45	13,79 - 200	
72 horas	No	19,5	7,3 - 72	0,05
	Si	28,9	10,03 - 79	
5°-7° día	No	15,8	7,3 – 54,39	0,07
	Si	26,65	18,3 - 110	

Fig. 106. Valores séricos de NSE dentro de las primeras 12 horas del ingreso en UCIP en los dos grupos.



Las concentraciones séricas de NSE dentro de las primeras 12 horas del ingreso en UCIP son superiores en el grupo con secuelas motoras al alta hospitalaria ($p = 0,008$).

Fig. 107. Valores séricos de NSE a las 24 horas en los dos grupos ($p = 0,005$).



Los niveles séricos de NSE a las 24 horas del ingreso en UCIP son superiores en el grupo con secuelas motoras al alta hospitalaria ($p = 0,005$).

Analizando la curva ROC, un punto de corte NSE ≥ 27 $\mu\text{g/L}$ a las 24 horas, se asoció mejor a la presencia de secuelas motoras al alta hospitalaria (S 75%, E 72%, VPP 55% y VPN 86%) que a las 12 horas del ingreso en UCIP. **Tabla 50 y Fig. 108.**

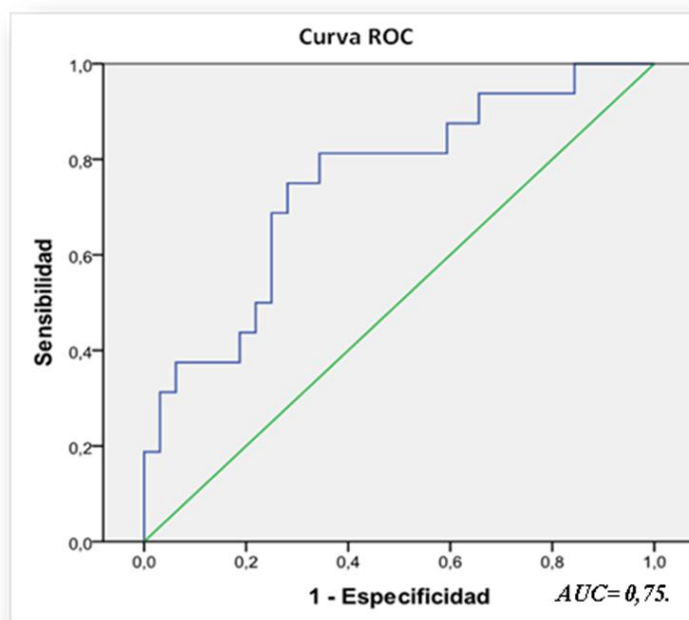
Tabla 50. Puntos de corte en el valor de NSE según la curva ROC para predecir secuelas motoras al alta hospitalaria.

Tiempo	AUC	Punto de corte ($\mu\text{g/L}$)	S	E
12 horas	0,73	39,5	69%	78%
24 horas	0,75	27	75%	72%

AUC: área bajo la curva ROC; S: sensibilidad; E: especificidad.

El área bajo la curva ROC de NSE a las 24 horas es superior que a las 12 horas.

Fig. 108. Curva ROC de NSE a las 24 horas para predecir secuelas motoras al alta hospitalaria.



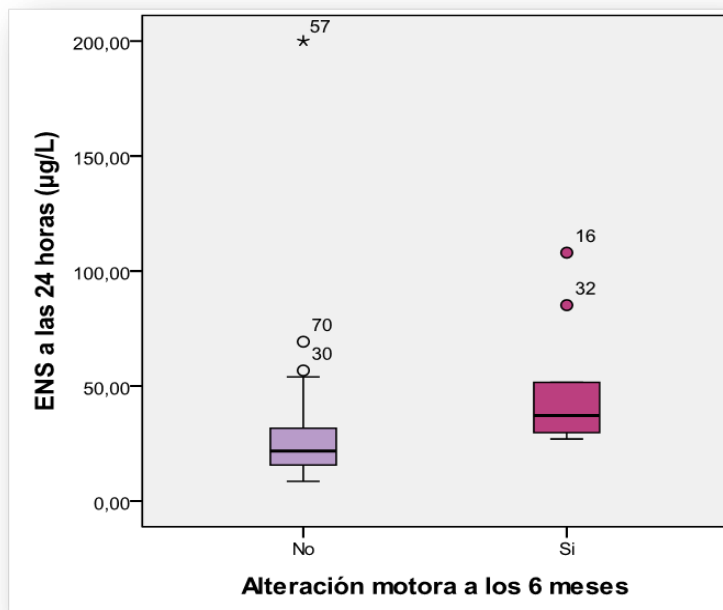
6.3.2.b. Valores séricos de NSE y secuelas motoras a los 6 meses del ingreso en UCIP

Los resultados anteriores evidencian que NSE es predictor de secuelas motoras al alta hospitalaria. Se ha analizado si ese valor predictivo se mantiene a largo plazo, debido a que 8/19 pacientes que presentaron secuelas motoras al alta hospitalaria, evolucionaron favorablemente a los 6 meses. Analizando las concentraciones séricas de NSE en ambos grupos, se han encontrado diferencias significativas con concentraciones superiores de NSE a las 24 y 72 horas en los pacientes con secuelas motoras a largo plazo. **Tabla 51, Fig. 109 y 110.**

Tabla 51. Diferencias en los valores séricos de NSE según la presencia de secuelas motoras a los 6 meses.

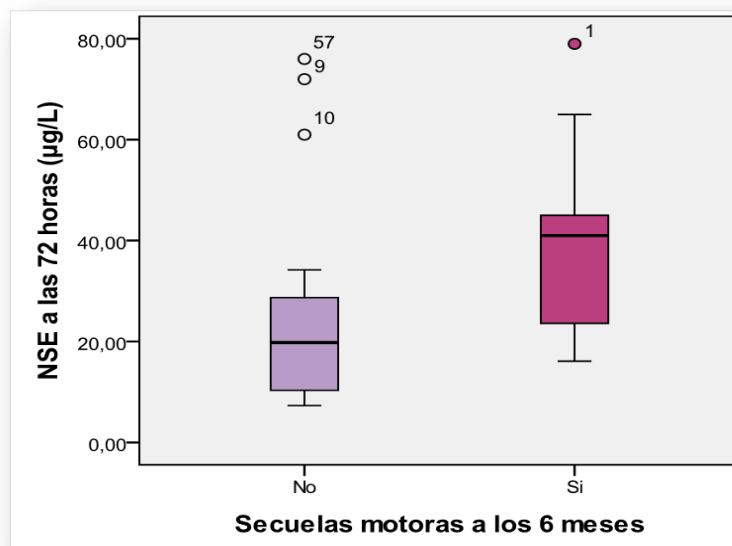
Horas	Secuelas motoras	Mediana (µg/L)	Rango (µg/L)	p
12 horas	No	28,25	10,9 - 135	0,139
	Si	45,4	18 - 200	
24 horas	No	21,8	8,6 - 200	0,003
	Si	37,2	27 - 108	
72 horas	No	19,8	7,3 - 76	0,023
	Si	41	16,1 - 79	
5°-7° día	No	19	7,3 – 54,39	0,074
	Si	29,55	18,3 - 110	

Fig. 109. Valores séricos de NSE a las 24 horas del ingreso en UCIP en los dos grupos.



Las concentraciones séricas de NSE a las 24 horas del ingreso en UCIP son superiores en el grupo con secuelas motoras a los 6 meses ($p=0,003$).

Fig. 110. Valores séricos de NSE a las 72 horas del ingreso en UCIP en los dos grupos.



Los niveles séricos de NSE a las 72 horas del ingreso son superiores en el grupo con secuelas motoras a los 6 meses ($p=0,023$).

Analizando el área bajo la curva ROC para encontrar el punto de corte que mejor prediga la presencia de secuelas motoras a los 6 meses entre los pacientes sobrevivientes, se ha señalado que *NSE ≥ 29 µg/L a las 24 horas* presentó mejor valor predictivo (S 89%, E 72%, VPP 45% y VPN 94%) que a las 72 horas. *Tablas 52, 53 y Fig. 111.*

Tabla 52. Puntos de corte en el valor sérico de NSE según la curva ROC para predecir secuelas motoras a los 6 meses.

Tiempo	AUC	Punto de corte (µg/L)	S	E
24 horas	0,806	29	89%	72%
72 horas	0,764	22	78%	65%

AUC: área bajo la curva ROC; S: sensibilidad; E: especificidad

El área bajo la curva ROC de NSE es superior a las 24 horas.

Fig. 111. Curva ROC de NSE a las 24 horas para predecir la presencia de secuelas motoras a los 6 meses.

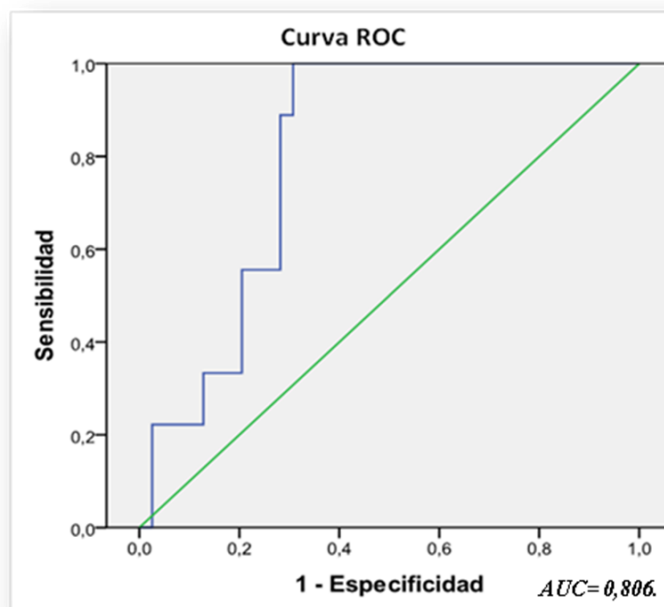


Tabla 53. Valor predictivo de NSE a las 24 horas del ingreso en UCIP, para secuelas motoras al alta hospitalaria y a los 6 meses.

	Punto de corte (µg/L)	AUC	S	E	VPP	VPN
Valor predictivo al alta hospitalaria	27	0,75	75%	72%	55%	86%
Valor predictivo a los 6 meses	29	0,806	89%	72%	45%	94%

AUC: área bajo la curva ROC; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

La concentración en suero de NSE a las 24 horas del ingreso en UCIP tiene mejor valor predictivo para secuelas motoras a los 6 meses que al alta hospitalaria, con un elevado VPN, de modo que concentraciones NSE <29 µg/L predicen ausencia de secuelas motoras a los 6 meses con una probabilidad del 94%.

6.3.2. c. Valores séricos de S-100β y secuelas motoras al alta hospitalaria

Se ha analizado si S-100β también es predictor de secuelas motoras al alta hospitalaria, sin encontrarse diferencias significativas entre los dos grupos. **Tabla 54**

Tabla 54. Diferencias en los valores séricos de S-100β según la presencia de secuelas motoras al alta hospitalaria.

Horas	Secuelas motoras	Mediana (µg/L)	Rango (µg/L)	p
12 horas	No	0,29	0,03 – 1,77	0,129
	Si	0,37	0,1 – 9,74	
24 horas	No	0,25	0,05 – 0,92	0,088
	Si	0,41	0,03 – 3,05	
72 horas	No	0,18	0,04 – 0,91	0,092
	Si	0,38	0,04 – 2,22	
5°-7° día	No	0,25	0,04 – 0,7	0,42
	Si	0,33	0,08 – 1,82	

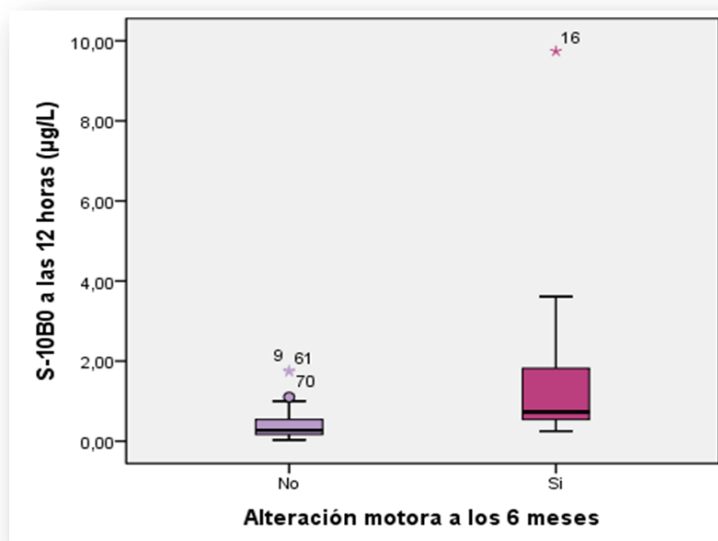
6.3.2. d. Valores séricos de S-100β y secuelas motoras a los 6 meses

A diferencia de los resultados anteriores, al analizar la presencia de secuelas motoras a largo plazo se ha visto que el grupo que presentó alteraciones motoras a los 6 meses tuvo concentraciones séricas más elevadas de S-100β dentro de los tres primeros días del ingreso en UCIP. **Tabla 55, Fig. 112, 113 y 114.**

Tabla 55. Diferencias en los valores séricos de S-100β según las secuelas motoras a los 6 meses del ingreso en UCIP.

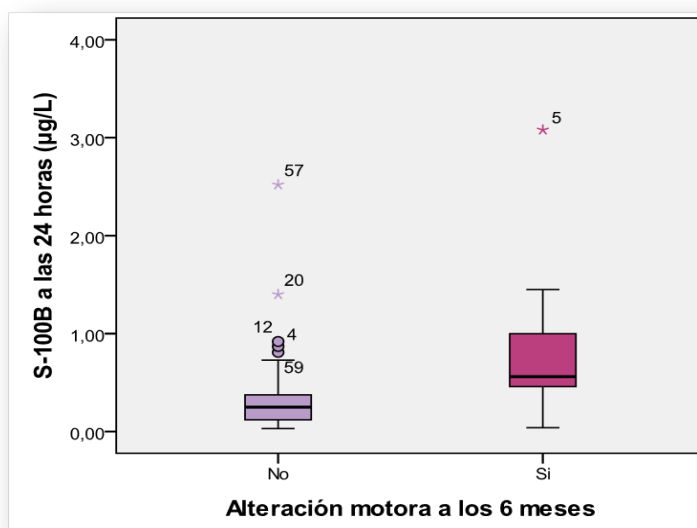
Horas	Secuelas motoras	Mediana (μg/L)	Rango (μg/L)	p
12 horas	No	0,27	0,03 – 1,77	0,002
	Si	0,73	0,25 – 9,74	
24 horas	No	0,25	0,03 – 2,52	0,018
	Si	0,56	0,04 – 3,08	
72 horas	No	0,22	0,04 – 1,34	0,02
	Si	0,54	0,11 – 2,22	
5°-7° día	No	0,32	0,04 – 0,7	0,54
	Si	0,3	0,08 – 1,82	

Fig. 112. Valores séricos de S-100 β a las 12 horas del ingreso en UCIP en los dos grupos.



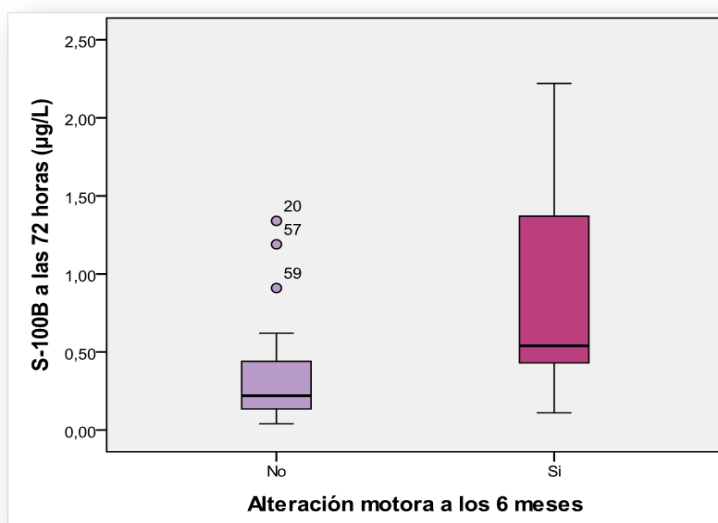
Las concentraciones séricas de S-100 β a las 12 horas del ingreso en UCIP son superiores en el grupo que presentó secuelas motoras a los 6 meses ($p=0,002$).

Fig. 113. Valores de S-100 β a las 24 horas del ingreso en UCIP en los dos grupos. ($p=0,018$).



Los niveles séricos de S-100 β a las 24 horas del ingreso en UCIP son superiores en el grupo que presentó secuelas motoras a los 6 meses ($p=0,018$).

Fig. 114. Valores séricos de S-100 β a las 72 horas del ingreso en UCIP en los dos grupos.



Las concentraciones séricas de S-100 β a las 72 horas del ingreso en UCIP son superiores en el grupo que presentó secuelas motoras a los 6 meses ($p=0,02$).

Analizando el área bajo la curva ROC para encontrar el punto de corte que mejor prediga la presencia de secuelas motoras a los 6 meses entre los pacientes sobrevivientes, se ha señalado que S-100 $\beta \geq 0,53 \mu\text{g/L}$ dentro de las primeras 12 horas presentó mejor valor predictivo (S 78%, E 73%, VPP 40% y VPN 94%) que a las 24 y 72 horas. **Tabla 56 y Fig. 115.**

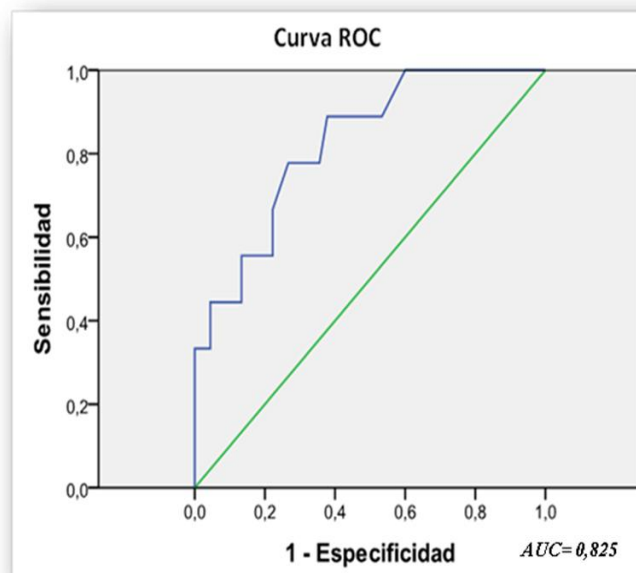
Tabla 56. Puntos de corte en el valor de S-100 β según la curva ROC para predecir secuelas motoras a los 6 meses.

Tiempo	AUC	Punto de corte ($\mu\text{g/L}$)	S	E
12 horas	0,825	0,53	78%	73%
24 horas	0,752	0,43	78%	80%
72 horas	0,769	0,38	78%	65%

AUC: área bajo la curva ROC; S: sensibilidad; E: especificidad;

El área bajo la curva ROC de S-100 β a las 12 horas es superior que a las 24 y 72 horas.

Fig. 115. Curva ROC de S-100 β dentro de las primeras 12 horas del ingreso en UCIP para predecir secuelas motoras a los 6 meses.



Destacando los resultados del valor predictivo de las proteínas para predecir secuelas motoras a los 6 meses, se ha encontrado que NSE es más sensible que S-100 β aunque las dos muestran elevado VPN, de tal manera que **concentraciones séricas de NSE < 29 μ g/L a las 24 horas y S-100 β < 0,53 μ g/L dentro de las primeras 12 horas del ingreso en UCIP, predicen ausencia de secuelas motoras a largo plazo con elevada probabilidad (Tabla 57).**

Tabla 57. Valor predictivo de S-100 β y NSE en relación a la presencia de secuelas motoras a los 6 meses.

	Punto de corte (μ g/L)	Tiempo (horas)	AUC	S	E	VPP	VPN
NSE	≥ 29	24	0,806	89%	72%	45%	94%
S-100 β	$\geq 0,53$	12	0,825	78%	73%	40%	94%

AUC: área bajo la curva ROC; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

6.3.3. VALORES DE LAS PROTEÍNAS EN RELACIÓN CON LAS CRISIS EPILÉPTICAS

Los resultados anteriores revelan que los niveles séricos de NSE y S-100 β sirven para descartar la presencia de secuelas motoras a largo plazo. Es de interés conocer si también hay diferencias asociadas a la presencia de crisis epilépticas y si los valores más altos predicen el desarrollo de una epilepsia posterior.

Presentaron crisis epilépticas al alta hospitalaria el 24% (15/62) de los pacientes sobrevivientes y durante el periodo de seguimiento 3/47 pacientes desarrollaron crisis epilépticas, de modo que *a los 6 meses el 29% (18/62) de los pacientes tenían crisis epilépticas* como secuelas de la lesión cerebral.

Se ha analizado si los valores de las proteínas muestran diferencias significativas en relación a la presencia de crisis epilépticas al alta hospitalaria y a los 6 meses. Se ha encontrado que los pacientes que tuvieron crisis epilépticas al alta hospitalaria presentaron concentraciones más elevadas de NSE a la semana y de S-100 β a las 12, 24, 72 horas y a la semana del ingreso en UCIP; sin embargo estos hallazgos no se mantienen a largo plazo.

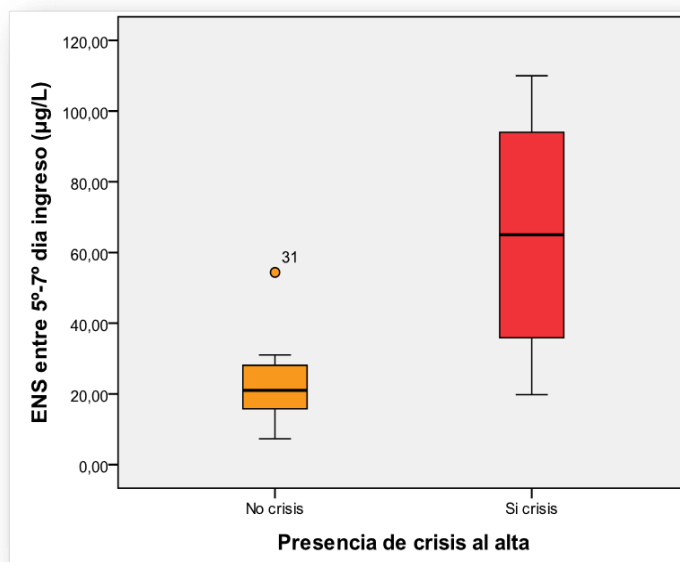
6.3.3.a. Valores séricos de NSE y presencia de crisis epilépticas al alta hospitalaria

Los valores de NSE a la semana del ingreso fueron superiores en el grupo con crisis epilépticas al alta hospitalaria. **Tabla 58 y Fig. 116.**

Tabla 58. Diferencias en los valores séricos de NSE según la presencia de crisis epilépticas al alta hospitalaria.

Horas	Crisis epilépticas	Mediana (µg/L)	Rango (µg/L)	P
12 horas	No	31,1	10,9 - 200	0,815
	Si	32,7	19,1 - 63,4	
24 horas	No	24,8	8,6 - 200	0,169
	Si	37,2	29,4 - 51,6	
72 horas	No	20,5	7,3 - 79	0,227
	Si	41,5	16,1 - 65	
5°-7° día	No	21	7,3 - 54,39	0,045
	Si	65	19,8 - 110	

Fig. 116. Valores séricos de NSE a la semana del ingreso en los dos grupos.



Las concentraciones de NSE a la semana del ingreso en UCIP fueron superiores en los pacientes con crisis epilépticas al alta hospitalaria ($p= 0,045$).

6.3.3.b. Valores séricos de NSE y presencia de crisis epilépticas a los 6 meses

No se han encontrado diferencias en los valores de NSE entre los dos grupos.

Tabla 59.

Tabla 59. Diferencias en los valores séricos de NSE según la presencia de crisis epilépticas a los 6 meses.

Horas	Crisis epilépticas	Mediana (µg/L)	Rango (µg/L)	<i>p</i>
12 horas	No	29,6	10,9 - 200	0,383
	Si	40,4	19,1 - 64,9	
24 horas	No	24,8	8,6 - 200	0,469
	Si	30,4	14,8 - 51,6	
72 horas	No	20,6	7,3 - 79	0,389
	Si	41,9	16,1 - 65	
5°-7° día	No	21,45	7,3 - 110	0,244
	Si	52	19,8 - 78	

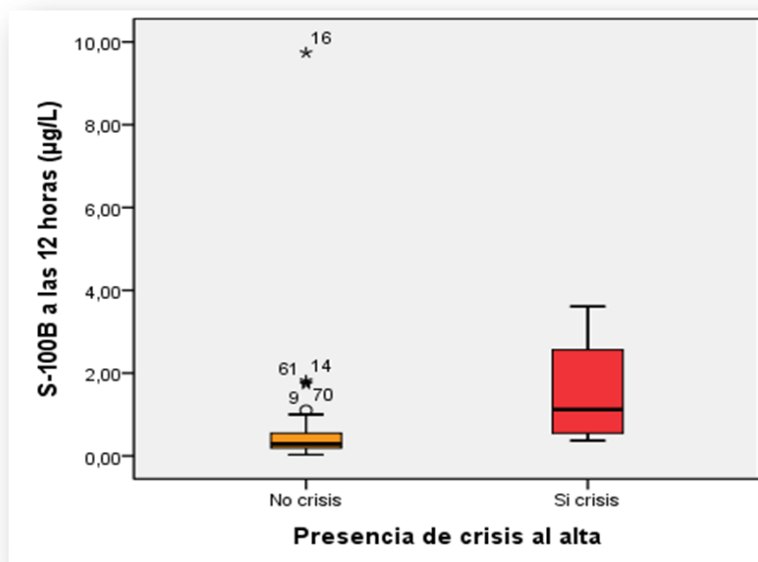
6.3.3.c. Valores séricos de S-100β y presencia de crisis epilépticas al alta hospitalaria

Se han encontrado diferencias en los valores de S-100β entre los dos grupos, con concentraciones superiores de S-100β en los pacientes con crisis epilépticas al alta hospitalaria. **Tabla 60** y **Fig. 117-120**.

Tabla 60. Diferencias en los valores séricos de S-100β según la presencia de crisis epilépticas al alta hospitalaria.

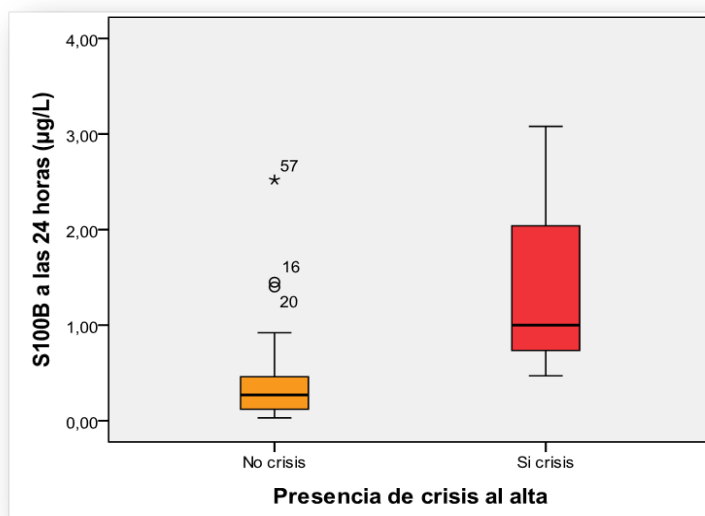
Horas	Crisis epilépticas	Mediana (µg/L)	Rango (µg/L)	<i>p</i>
12 horas	No	0,28	0,03 – 9,74	0,024
	Si	1,12	0,37 – 3,61	
24 horas	No	0,27	0,03 - 2,52	0,017
	Si	1	0,47 – 3,08	
72 horas	No	0,27	0,04 – 1,53	0,025
	Si	1,09	0,29 – 2,22	
5°-7° día	No	0,25	0,04 – 0,7	0,045
	Si	0,71	0,27 – 1,82	

Fig. 117. Valores séricos de S-100β dentro de las primeras 12 horas del ingreso en los dos grupos.



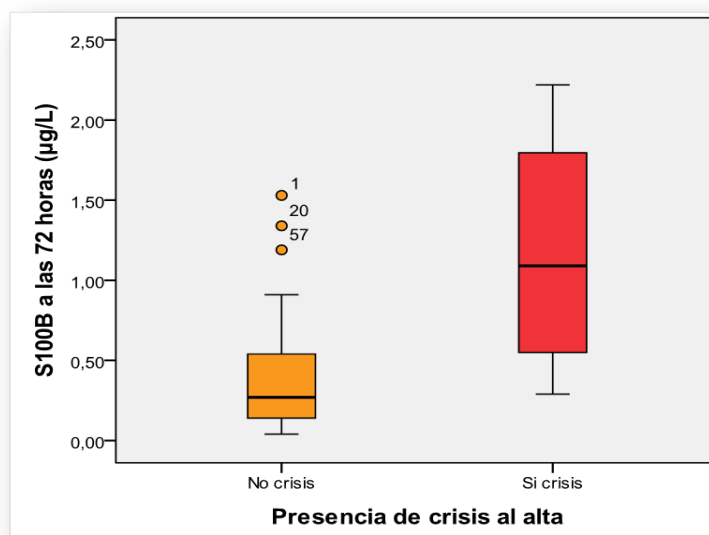
Las concentraciones de S-100β dentro de las primeras 12 horas del ingreso son superiores en los pacientes con crisis epilépticas al alta hospitalaria (*p*= 0,024).

Fig. 118. Valores séricos de S-100 β a las 24 horas del ingreso en UCIP en los dos grupos.



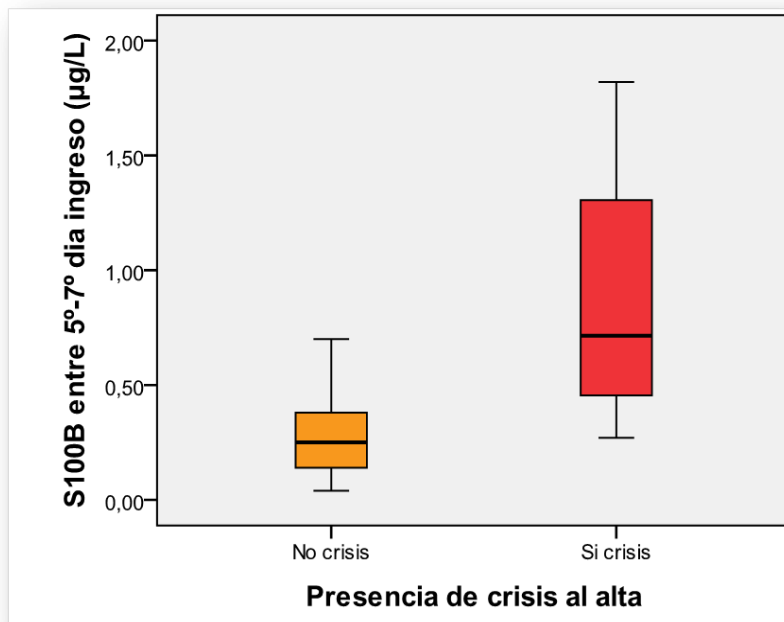
Los niveles séricos de S-100 β a las 24 horas del ingreso son superiores en los pacientes con crisis epilépticas al alta hospitalaria ($p= 0,017$).

Fig. 119. Valores séricos de S-100 β a las 72 horas del ingreso en UCIP en los dos grupos.



Las concentraciones séricas de S-100 β a las 72 horas del ingreso en UCIP son superiores en los pacientes con crisis epilépticas al alta hospitalaria ($p= 0,025$).

Fig. 120. Valores séricos de S-100 β a la semana del ingreso en UCIP en los dos grupos.



Las concentraciones séricas de S-100 β a la semana del ingreso son superiores en los pacientes con crisis epilépticas al alta hospitalaria ($p= 0,045$).

6.3.3.d. Valores séricos de S-100 β y presencia de crisis epilépticas a los 6 meses

Aunque en los resultados anteriores se han encontrado concentraciones superiores de S-100 β en los pacientes con crisis epilépticas al alta hospitalaria, estas diferencias no se mantienen a largo plazo. **Tabla 61.**

Tabla 61. Diferencias en los valores séricos de S-100 β según la presencia de crisis epilépticas a los 6 meses.

Horas	Crisis epilépticas	Mediana ($\mu\text{g/L}$)	Rango ($\mu\text{g/L}$)	<i>p</i>
12 horas	No	0,29	0,03 – 9,74	0,054
	Si	0,73	0,25 – 3,61	
24 horas	No	0,27	0,03 – 2,52	0,555
	Si	0,47	0,04 – 3,08	
72 horas	No	0,27	0,04 – 2,22	0,15
	Si	0,81	0,29 – 1,37	
5°-7° día	No	0,28	0,04 – 1,82	0,244
	Si	0,64	0,27 – 0,79	

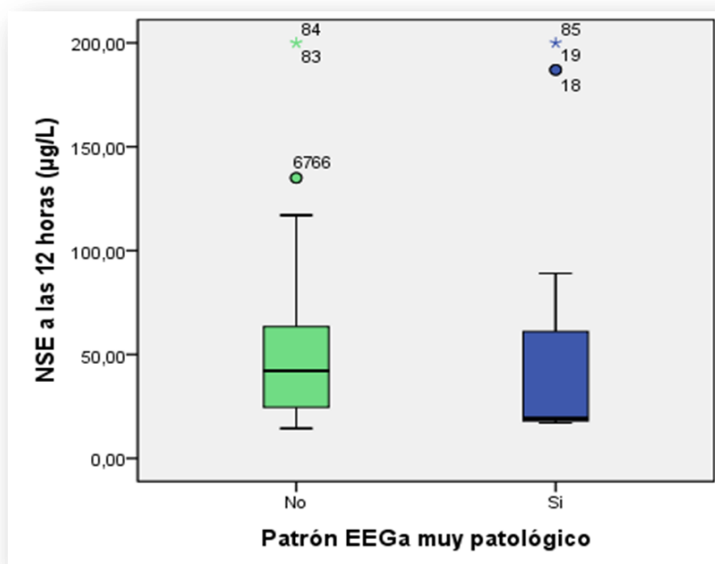
6.3.4. VALORES DE LAS PROTEÍNAS EN RELACIÓN A LOS PATRONES EN EEGa.

Se ha estudiado si el valor sérico de las proteínas muestra diferencias significativas en cuanto a la actividad cerebral basal registrada mediante EEGa. Clasificando los registros de EEGa como muy patológicos (discontinuo, brote-supresión, continuo de bajo voltaje, isoelectrico y estatus epiléptico refractario) y no muy patológicos (continuo, estatus epiléptico no refractario), se han comparado los niveles séricos de NSE y S-100 β en los dos grupos. ***Se obtuvieron 130 registros en EEGa, siendo el 27% (35/130) muy patológicos.*** Se ha encontrado que ***estos registros tuvieron concentraciones más elevadas de estas proteínas*** que los registros considerados como no muy patológicos. ***Tablas 62 y 63, Fig. 121 -127.***

Tabla 62. Diferencias en los valores séricos de NSE con respecto a los patrones EEGa.

Horas	Registro EEGa muy patológico	Mediana (µg/L)	Rango (µg/L)	p
12 horas	No	42,1	14,4 - 200	0,046
	Si	19,1	17 - 200	
24 horas	No	29,4	8,6 - 200	0,004
	Si	48	12,7 - 174	
72 horas	No	24,8	7,9 - 200	0,009
	Si	41,9	7,9 - 200	
5°-7° día	No	28,1	11,4 - 110	0,846
	Si	24,7	11,4 - 82	

Fig. 121. Valores de NSE dentro de las primeras 12 horas del ingreso en UCIP en los dos grupos.

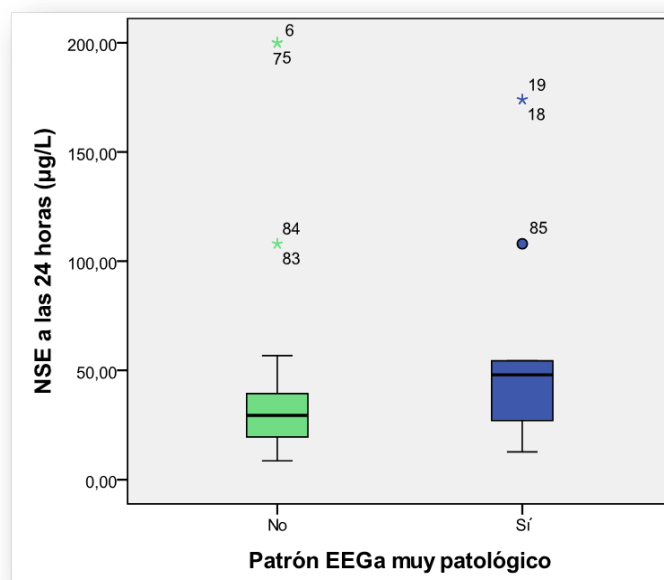


Las concentraciones de NSE en las primeras 12 horas fueron superiores en el grupo de registros EEGa no muy patológicos ($p=0,046$). Área bajo la curva ROC = 0,376.

NEUROMONITORIZACIÓN MULTIPARAMÉTRICA EN UCIP

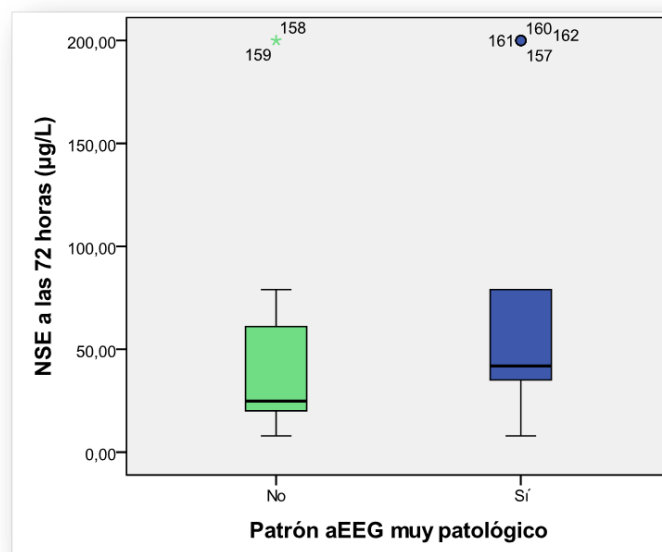
Como se puede observar, el área bajo la curva ROC de NSE a las 12 horas = 0,376 lo que explica que NSE no tiene valor discriminativo en ese momento. Estos resultados se modifican en las siguientes horas, lo cual podría estar justificado al tratarse de un marcador que tarda más tiempo en elevarse ya que como se ha apreciado en los resultados anteriores en relación al pronóstico neurológico, es a las 24 horas cuando mejor valor predictivo alcanza. El área bajo la curva ROC a las 24 y 72 horas tiene mayor superficie ($\approx 0,7$) que indica que es en esas horas cuando NSE tiene mayor poder discriminativo entre los diferentes registros de EEGa.

Fig. 122. Valores séricos de NSE a las 24 horas del ingreso en UCIP en los dos grupos.



Las concentraciones de NSE a las 24 horas fueron superiores en el grupo de registros EEGa muy patológicos ($p=0,004$). Área bajo la curva ROC= 0,68.

Fig. 123. Valores séricos de NSE a las 72 horas del ingreso en UCIP en los dos grupos.

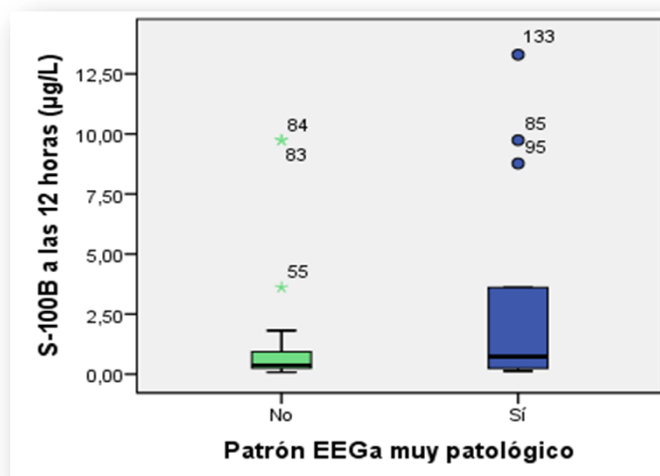


Los niveles de NSE a las 72 horas fueron superiores en el grupo de registros EEGa muy patológicos ($p=0,009$). Área bajo la curva ROC= 0,661.

Tabla 63. Diferencias en los valores séricos de S-100 β con respecto a los patrones EEGa.

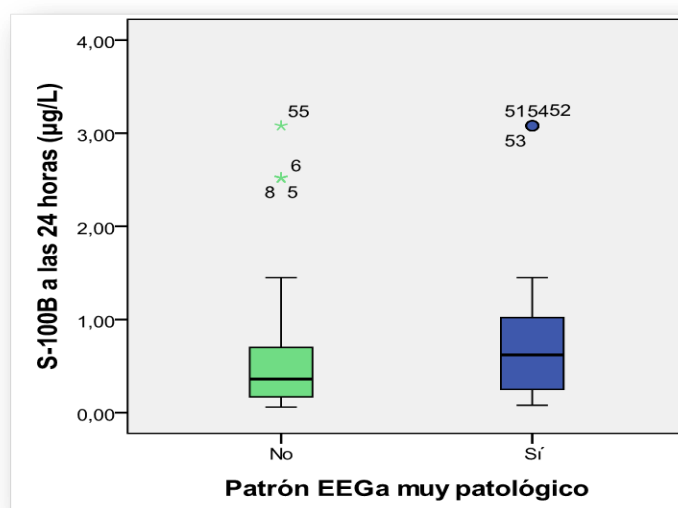
Horas	Registro EEGa muy patológico	Mediana ($\mu\text{g/L}$)	Rango ($\mu\text{g/L}$)	<i>p</i>
12 horas	No	0,37	0,08 – 9,74	0,007
	Si	0,73	0,13 – 13,3	
24 horas	No	0,36	0,06 – 3,08	0,012
	Si	0,62	0,08 – 3,08	
72 horas	No	0,33	0,08 – 2,22	0,043
	Si	0,54	0,07- 1,53	
5°-7° día	No	0,27	0,04 – 1,82	0,0001
	Si	0,62	0,17 – 0,79	

Fig. 124. Valores séricos de S-100 β a las 12 horas del ingreso en UCIP en los dos grupos.



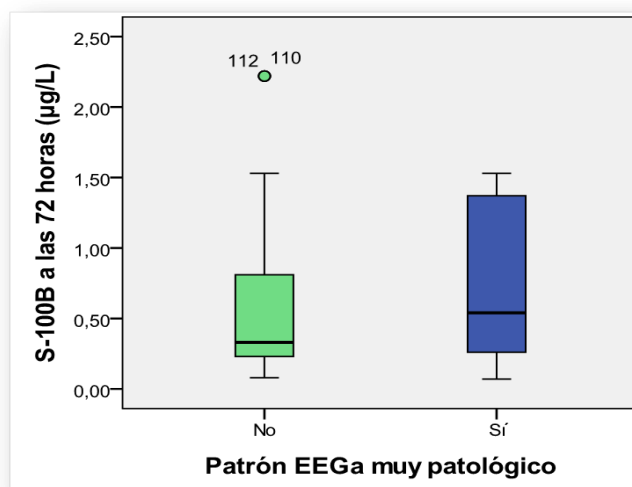
Las concentraciones de S-100 β dentro de las primeras 12 horas del ingreso en UCIP fueron superiores en el grupo de registros EEGa muy patológicos ($p=0,007$). Área bajo la curva ROC= 0,669.

Fig. 125. Valores séricos de S-100 β a las 24 horas del ingreso en UCIP en los dos grupos.



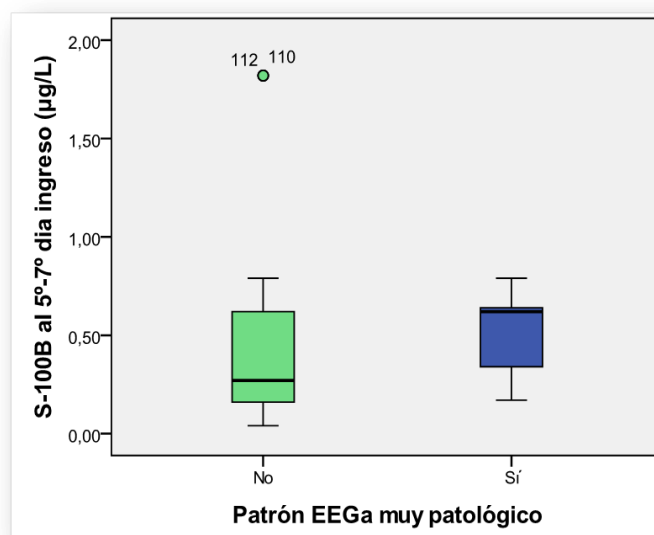
Los niveles séricos de S-100 β a las 24 horas del ingreso en UCIP fueron superiores en el grupo de registros EEGa muy patológicos ($p=0,012$). Área bajo la curva ROC= 0,657.

Fig. 126. Valores séricos de S-100 β a las 72 horas del ingreso en UCIP en los dos grupos.



Las concentraciones de S-100 β a las 72 horas del ingreso en UCIP fueron superiores en el grupo de registros EEGa muy patológicos ($p=0,043$). Área bajo la curva ROC= 0,623.

Fig. 127. Valores séricos de S-100 β a la semana del ingreso en UCIP en los dos grupos.



Los niveles séricos de S-100 β a la semana del ingreso fueron superiores en el grupo de registros EEGa muy patológicos ($p=0,0001$). Área bajo la curva ROC= 0,743.

7. DISCUSIÓN

Que conozcamos, este es el primer estudio en pacientes pediátricos que analiza la utilidad del EEGa en UCIP. El principal hallazgo es que el EEGa es un método fiable para monitorizar la actividad eléctrica cerebral en los pacientes pediátricos debido a que presenta buena correlación con el video EEG, tanto para la descripción de la actividad eléctrica cerebral basal como para la detección de crisis epilépticas.

Los registros más patológicos en EEGa como son el patrón discontinuo, brote-supresión y continuo de bajo voltaje mostraron excelente correlación con los patrones correspondientes (hipovoltado con numerosas anomalías epileptiformes, brote-supresión e hipovoltado) en el video EEG así como el patrón isoelectrico con muerte encefálica. Los registros que obtuvieron peor correlación en el video EEG fueron el patrón continuo con variabilidad y el estatus epiléptico. La presencia de un trazado normal en EEGa se correspondió en uno de cada tres registros del video EEG con una actividad basal normal, lentificada reactiva o con asimetrías interhemisféricas. La presencia de BiPLED'S en el video EEG se interpretó como estatus epiléptico en el EEGa, ya que al tratarse de descargas epileptiformes que se repiten en el tiempo de forma periódica en los dos hemisferios cerebrales y casi de forma rítmica como la secuencia de descargas epileptiformes en un estatus epiléptico, fue difícil de diferenciar de éste.

Los resultados obtenidos sobre la rentabilidad diagnóstica del EEGa en pacientes pediátricos son similares a los publicados en neonatos por otros autores [65,67]. Toet y col. [65], compararon 33 trazados con los dos métodos de monitorización, encontrando un VPP del 100% y VPN 75% para el diagnóstico de los registros muy patológicos en el EEGa (brote-supresión, continuo de bajo voltaje e isoelectrico) y fueron los trazados normal y discontinuo los que obtuvieron mayor variabilidad en cuanto a la actividad basal registrada en el EEG convencional. Un trazado normal se correspondió con una actividad cerebral basal normal o con atenuación del voltaje en EEG y un trazado discontinuo con una actividad basal atenuada o excesivamente discontinua. Si en este estudio se agrupan los patrones en EEGa como Toet y col. [65] el VPP y VPN sería del 100% para el diagnóstico de registros también patológicos en el EEG convencional.

Durante la monitorización con EEGa en nuestro estudio se ha encontrado una diferencia con los neonatos en lo que se refiere a la amplitud del trazado continuo. Hellström-Westas [64] clasifica al trazado continuo como aquel que tiene una amplitud

mínima entre 5-10 μV y máxima 10-25, incluso 50 μV . A pesar de que el voltaje de la actividad eléctrica cerebral disminuye conforme aumenta la edad, el voltaje del trazado continuo registrado en el EEGa, es mayor en el paciente pediátrico que en el neonato, encontrándose el límite inferior del trazado entre 10-25 μV y el superior próximo a 50 μV , incluso algún paciente cercano a 100 μV . Si se atiende a la clasificación de Naqeeb [63] en neonatos, que tiene en cuenta la amplitud del trazado, este autor considera un registro normal el que presenta un voltaje inferior $> 5 \mu\text{V}$ y superior $> 10 \mu\text{V}$. Los límites de los pacientes pediátricos de nuestro estudio se encuentran dentro de los valores normales establecidos por Naqeeb [63] y superiores a los establecidos por Hellström-Westas [64].

Otra diferencia que se ha encontrado con respecto a los neonatos son los ciclos sueño-vigilia, registrados en el EEGa como variaciones sinusoidales y que están asociados a maduración cerebral y buen pronóstico neurológico en el recién nacido [64,78], sin embargo, en los pacientes pediátricos de nuestro estudio los ciclos sueño-vigilia no son tan evidentes en el EEGa. En los niños mayores es más difícil reconocerlos que en los lactantes porque las fases de sueño y vigilia son más largas que en el recién nacido y no se suelen registrar a la vez en la misma pantalla del EEGa; en otras ocasiones el paciente se encuentra sedado o con deterioro del nivel de conciencia de modo que no es posible obtener registro de vigilia. A pesar de ello se ha observado que es importante diferenciar si el patrón continuo muestra o no variabilidad en el trazado, debido a que los patrones continuos que muestran variabilidad se corresponden con registros en el EEG normales, con asimetrías o lentificados pero reactivos, mientras que los trazados continuos sin variabilidad se corresponden con registros más patológicos en el EEG, siempre arreactivos.

En cuanto a la presencia de crisis epilépticas detectadas en el EEGa, se ha encontrado un elevado VPP y VPN (87% y 94%, respectivamente) con S del 77% y E 97%, destacando la presencia de BiPLED'S como falsos positivos y siendo las crisis parciales, con atenuación de voltaje y de corta duración las que pasaron desapercibidas. Estudios en neonatos [65-67] han publicados datos muy similares a los obtenidos en este estudio; Toet y col. [65] describieron una S 80%, E 100%, con VPP 100% y VPN 92%, y Shellhaas y col. [66] una S 78% y E 100% para la detección de crisis epilépticas

en el EEGa. Todos los estudios han señalado la limitación que tiene el EEGa en la identificación de crisis focales, de bajo voltaje y de duración inferior a 30 segundos.

El EEGa de un solo canal consta de dos electrodos que recogen toda la actividad eléctrica cerebral, siendo posteriormente comprimida en el tiempo, por este motivo es fácil entender que crisis epilépticas focales alejadas de los dos electrodos de superficie, de baja amplitud o corta duración pueden pasar desapercibidas. A pesar de esta limitación, compensa la ventaja que ofrece la monitorización eléctrica prolongada con EEGa a pie de cama del paciente. Su colocación es sencilla y la interpretación de los trazados requiere mínimo entrenamiento comparado con el aprendizaje que precisa el EEG para su correcta interpretación. No obstante, un estudio en población adulta [94] que valoró la utilidad del EEGa en urgencias para detectar crisis epilépticas en manos de personal médico no experto halló baja S (40-60%) para la identificación de éstas. Fue el trazado de estatus epiléptico el más difícil de reconocer al tratarse de un trazado continuo e hipervoltado ($> 25 \mu\text{V}$) mantenido en el tiempo, en el que no se identificó un ascenso rápido de límite inferior y superior, como se acostumbra a ver en las crisis epilépticas.

Este tipo de trazado, continuo e hipervoltado, también se ha encontrado en los pacientes pediátricos de nuestro estudio en la UCIP correspondiéndose con estatus epiléptico, actividad delta generalizada o BiPLED'S. Para distinguir cada uno de estos trazados, es importante como se ha evidenciado, visualizar la línea de EEG simultánea que viene acoplada al MFC, donde podrán identificarse descargas epileptiformes rítmicas u ondas lentas de gran amplitud. Establecer la diferencia entre estatus epiléptico y BiPLED'S puede resultar complicado si el paciente no tiene clínica convulsiva (estatus epiléptico no convulsivo) o si no se dispone de una monitorización simultánea con EEG convencional; sin embargo es imprescindible para establecer un tratamiento correcto. Mientras que el estatus epiléptico deber recibir tratamiento intensivo con FAE'S, la presencia de BiPLED'S no se debe tratar ya que no es un patrón crítico, aunque está asociado a la aparición de crisis epilépticas y patología estructural en el SNC (hemorragia cerebral y encefalitis herpética) confiriendo mal pronóstico neurológico [17, 39], como ocurrió en dos de nuestros pacientes con encefalitis herpética.

Estudios sobre el EEG continuo en pacientes pediátricos han señalado una frecuencia de crisis epilépticas entre 7% - 65%, siendo la mayoría no convulsivas que se manifiestan como deterioro del nivel de conciencia o cambios autonómicos con escasa expresión clínica que son difíciles de diagnosticar sin monitorización eléctrica [1, 42-52]. Esto mismo también sucede con las crisis neonatales, que se caracterizan por ser subclínicas con mioclonías sutiles o movimientos de la cara que con frecuencia pasan desapercibidas sin monitorización cerebral [58-60, 62, 66, 70]. La frecuencia de crisis epilépticas registradas en los pacientes de nuestro estudio con los dos métodos de monitorización ha sido del 25%, la mayor parte no convulsivas (subclínicas o eléctricas), con porcentaje similar a otros estudios pediátricos [45, 49-53]. La mitad de los pacientes con crisis epilépticas desarrolló estatus, no convulsivo en el 66% de los casos. Estos resultados también son equiparables a los publicados por otros autores [44, 49, 50].

La frecuencia de crisis no convulsivas en pacientes que reciben relajantes musculares es variable según la etiología de la patología cerebral, desde un 17% según Topijam y col. [49] en niños con antecedentes de epilepsia y EHI por ahogamiento o parada cardíaca, hasta un 75% según Hasbani y col. [50] en niños con TCE secundario a maltrato. En adultos es frecuente la presencia de crisis no convulsivas en pacientes con hemorragia cerebral no traumática [17, 18] y TCE grave [20, 21] que se encuentran relajados muscularmente. En nuestra serie, presentaron crisis no convulsivas niños con hemorragia cerebral no accidental, encefalopatía aguda, infección del SNC y shock hemodinámico, de los cuales sólo 2/15 se encontraban con relajantes musculares, 1 paciente con hemorragia cerebral no traumática y otro paciente con shock hemodinámico. No hubo ningún paciente con TCE grave y parada cardiorrespiratoria reanimada que presentara crisis epilépticas. Los 4 pacientes con TCE grave, 2/4 presentaron muerte encefálica a las pocas horas del accidente y los otros 2/4 se encontraban relajados muscularmente y recibían profilaxis anticonvulsivante sin detectarse crisis epilépticas. Los 4 pacientes que sufrieron parada cardiorrespiratoria fueron sometidos a hipotermia terapéutica durante la cual recibieron sedoanalgesia y relajación muscular, sin detectarse actividad epiléptica en la monitorización eléctrica cerebral. A pesar de que la frecuencia de crisis no convulsivas en los pacientes que se

encontraban con relajantes musculares fue baja (13%), similar a Topijam y col. [49], la monitorización fue imprescindible para un diagnóstico y tratamiento correctos.

Es importante señalar que más del 80% de los niños que desarrollaron crisis no convulsivas habían presentado crisis epilépticas al debut de la enfermedad y previa a la monitorización eléctrica, y en el momento de realizarse el registro eléctrico estaban recibiendo medicación con midazolam en perfusión continua asociado a uno o varios FAE'S. Se ha descrito previamente la asociación existente entre la presencia de crisis clínicas previas a la monitorización y el desarrollo posterior de crisis subclínicas en pacientes que están recibiendo tratamiento antiepiléptico que atenúa la actividad convulsiva [47, 48, 50, 53]. En adultos, Claassen y col. [8] y DeLorenzo y col. [10] publicaron la persistencia de crisis eléctricas y estatus epiléptico no convulsivo tras el cese de la actividad clínica con midazolam en pacientes con estatus epiléptico. Esta disociación electroclínica también es muy frecuente en neonatos [83-86], que ocurre con la administración de FAE'S que suprimen la actividad clínica pero tienen escaso efecto sobre las crisis eléctricas, no pudiéndose diagnosticar sin monitorización eléctrica y empeorando el pronóstico neurológico sin un diagnóstico y tratamiento precoces [86, 87, 90, 93].

Debido a las características de las crisis epilépticas en los recién nacidos, subclínicas y con frecuente disociación electroclínica, cada día son más las UCIS neonatales que incorporan el EEGa a la monitorización eléctrica cerebral continua como método alternativo al video EEG, no sólo como herramienta diagnóstica, sino también pronóstica en los niños con EHI, principalmente cuando no es posible realizar video EEG (horas de guardia y fines de semana) [59, 70-72]. En neonatos con EHI la presencia de un patrón continuo en el EEGa durante las primeras 6 horas de vida se asocia a buen pronóstico neurológico, no así los patrones más patológicos (brote supresión y suprimidos) [62, 74, 75]. Sin embargo, durante la hipotermia el valor predictivo de los registros más patológicos se modifica, de modo que un patrón alterado en las primeras horas de hipotermia tiene escaso valor predictivo y hay que esperar la evolución del trazado a las 36 - 48 horas que continua la hipotermia [81, 82, 200,201]. En adultos tras parada cardíaca [38], mientras un patrón inicial suprimido no tiene valor predictivo, diferente a lo que sucede en neonatos [62, 74, 75], la presencia inicial de un

patrón continuo o la evolución a éste durante la hipotermia se ha asociado con buen pronóstico neurológico; no así un patrón de brote-supresión cuya detección en cualquier momento (al inicio, en hipotermia o normotermia) se ha relacionado con mala evolución. Un estudio pediátrico [54] sobre la utilidad del EEG en hipotermia tras parada cardíaca publicó que la ausencia de ritmos rápidos medicamentosos inducidos por el midazolam y el patrón brote-supresión o muy discontinuo, se asociaron a mal pronóstico neurológico. En nuestro trabajo fueron monitorizados 4 pacientes tras sufrir parada cardiorrespiratoria, 2/4 presentaron un patrón continuo en el EEGa (que se correspondió con ritmos rápidos medicamentosos en el video EEG) durante la hipotermia que se mantuvo en el recalentamiento y evolucionaron sin secuelas neurológicas, los otros 2/4 presentaron patrones patológicos (discontinuo, brote-supresión, continuo de bajo voltaje e isoelectrico) durante la hipotermia que se mantuvieron en el recalentamiento sin evolucionar a patrón continuo y fallecieron.

En este estudio la presencia de crisis epilépticas, registros muy patológicos en el EEGa (discontinuo, brote-supresión, continuo de bajo voltaje, isoelectrico y estatus epiléptico refractario) y valores séricos elevados de NSE y S-100 β se han asociado a mal pronóstico neurológico. En adultos [10-13, 18, 21, 22, 28, 39] y neonatos [86, 90, 93], la presencia de crisis epilépticas se relaciona con aumento de la morbimortalidad sin embargo las implicaciones pronósticas de las crisis epilépticas en niños son inciertas, algunos trabajos no encuentran asociación con el pronóstico neurológico [49, 50] y otros lo asocian a peor evolución [47] sin aumento de mortalidad [46-52]. En este estudio, la presencia de crisis epilépticas durante el ingreso en UCIP se ha asociado a pronóstico neurológico desfavorable sin aumento de mortalidad. Independientemente de la etiología que provocó el deterioro neurológico, la presencia de registros muy patológicos en el EEGa también se asoció a mala evolución destacando que los pacientes con pronóstico favorable mostraron un patrón continuo con variabilidad en el EEGa o patrones alterados (continuo sin variabilidad, discontinuo o estatus epiléptico no refractario) con cambio posterior a continuo con variabilidad.

Como se ha mostrado en este estudio los valores séricos de S-100 β y NSE también son predictores del pronóstico neurológico y de la presencia de secuelas motoras a largo plazo. NSE es más sensible y S-100 β es más precoz y específica de

daño cerebral y sus valores en las primeras horas del ingreso en UCIP se relacionan con la puntuación en la escala de PRIMIS III, sin embargo, ambas tienen elevado VPN para predecir afectación neurológica grave. La muerte neuronal es la responsable de las secuelas, de modo que independientemente de la etiología que ha provocado el deterioro neurológico, concentraciones séricas de NSE $< 27 \mu\text{g/L}$ y $29 \mu\text{g/L}$ a las 24 horas, y cifras séricas de S-100 β $< 0,56 \mu\text{g/L}$ y $< 0,53 \mu\text{g/L}$ dentro de las primeras 12 horas del ingreso en UCIP, predicen buen pronóstico neurológico y ausencia de secuelas motoras a largo plazo, respectivamente, con elevada probabilidad.

Aunque es difícil comparar los resultados de los diferentes estudios que analizan el valor pronóstico de estas proteínas debido a la heterogeneidad de los mismos, con edad, tamaño muestral, tiempo de recogida de las muestras y etiología de la lesión en el SNC distintos, se ha podido observar que los estudios tienden a concluir que S-100 β es más específico que NSE para predecir pronóstico neurológico. Publicaciones realizadas sobre TCE grave y EHI así lo señalan.

En adultos con TCE grave, Raabe y col. [127] con un punto de corte de S-100 β $\geq 2,5 \mu\text{g/L}$ a las 24 horas, Woertgen y col. [128] con un valor $\geq 2 \mu\text{g/L}$, Vos y col. [132] con cifras $\geq 1 \mu\text{g/L}$ en las primeras horas del TCE, y en niños, Spinella y col. [118] con valores $\geq 2 \mu\text{g/L}$ a las 12 horas tras el TCE, encontraron una elevada E y VPN para mal pronóstico neurológico, de modo que cifras normales de S-100 β en las primeras 24 horas del TCE podrían excluir lesión cerebral con elevada precisión. El punto de corte (S-100 β $\geq 0,56 \mu\text{g/L}$) que se ha señalado en nuestro estudio como mejor predictor de pronóstico neurológico es inferior a los trabajos anteriormente citados, que pudiera ser debido a la muestra heterogénea con diferentes etiologías de la lesión cerebral. Si se analiza por separado las concentraciones de S-100 β que tuvieron los pacientes con TCE grave (4 pacientes), todos tuvieron cifras $> 1,8 \mu\text{g/L}$ en las primeras horas del TCE, 2 pacientes fallecieron, 1 niña quedó con secuelas neurológicas graves y 1 niño con secuelas neurológicas moderadas. Aunque NSE también es útil para predecir el pronóstico neurológico, parece ser menos específico para tal fin; Lo y col. [141] y Bandyopadhyay y col. [193], a las 24 horas del TCE grave en niños, señalaron puntos de corte para predecir pronóstico neurológico desfavorable con S y E (NSE ≥ 25 y $21 \mu\text{g/L}$, respectivamente, con $S \approx 85\%$ y $E 75\%$) muy similar al nuestro.

En adultos con EHI [166, 167], S-100 β ha resultado ser mejor predictor del pronóstico neurológico y de mortalidad que NSE. En el periodo neonatal, cifras urinarias de S-100 β > 0,4 μ g/L [175] y en sangre de cordón > 2 μ g/L [176] se asociaron a EHI moderada-grave con E elevada. García-Alix y col. [196] publicaron valores de NSE en LCR superiores en neonatos con EHI moderada-grave y una concentración en LCR de NSE \geq 25 μ g/L a las 12 horas de la asfixia perinatal, tuvo elevado valor predictivo de secuelas motoras al año de vida. En adultos con parada cardiaca sometidos a hipotermia terapéutica concentraciones de NSE \geq 26 μ g/L a las 36 horas [179], NSE > 28 μ g/L a las 48 horas [180] y S-100 β > 0,5 μ g/L a las 24 horas [180], se asociaron a mal pronóstico neurológico con elevada E (\approx 100%). Estos valores son muy similares a los puntos de corte señalados en nuestro estudio para predecir mala evolución. En nuestra muestra, 4 pacientes sufrieron parada cardiorrespiratoria y fueron sometidos a hipotermia terapéutica, 2/4 niños tuvieron cifras de S-100 β < 0,56 μ g/L y los otros 2/4 tuvieron concentraciones de S-100 β > 0,56 μ g/L en las primeras 12 horas, los primeros evolucionaron sin secuelas neurológicas y los segundos fallecieron. Los niños que fallecieron y un niño que quedó sin secuelas neurológicas, tuvieron valores de NSE > 27 μ g/L a las 24 horas tras la parada, de ahí que S-100 β sea más precoz y específica para predecir el pronóstico neurológico. Estudios experimentales [182, 183] han mostrado que la liberación de S-100 β se produce tras la activación de los astrocitos ante situaciones cerebrales adversas, como la hipoxia-isquemia, sugiriendo que esta proteína actuaría como marcador precoz y mediador inflamatorio induciendo muerte neuronal siendo las concentraciones elevadas de NSE consecuencia de ese daño cerebral.

Cifras elevadas de NSE son muy sensibles para detectar la presencia de secuelas motoras a largo plazo. Las alteraciones motoras se deben fundamentalmente al daño de la sustancia gris (corteza cerebral y ganglios de la base) donde se encuentra la máxima concentración neuronal de ahí que las lesiones que afecten a esta zona cerebral produzcan aumento de esta proteína que se libera del citoplasma neuronal y tras rotura de la barrera hemato-encefálica puede detectarse en suero. Su principal utilidad clínica radica en que posee un elevado VPN, de modo que cifras de NSE < 29 μ g/L a las 24 horas del ingreso en UCIP, excluyen secuelas motoras a largo plazo con alta probabilidad. Este dato es especialmente importante en los niños cuya exploración física

está limitada por la sedoanalgesia y la relajación muscular, de modo que la determinación analítica de esta proteína podría ayudar a descartar lesión cerebral grave.

Concentraciones más altas de S-100 β y NSE también se han visto en los pacientes con crisis epilépticas y en los registros más patológicos en el EEGa. Estos resultados reflejan como la actividad eléctrica cerebral se relaciona con datos bioquímicos, de tal manera que registros eléctricos patológicos se asocian a marcadores bioquímicos de disfunción cerebral. Hsu y col. [202] encontraron valores séricos elevados de NSE y S-100 β en niños con shock séptico (24) y realizaron EEG continuo en 6 de ellos por sospecha de encefalopatía asociada a la sepsis, mostrando datos de afectación moderada (actividad delta) en la mayoría de los casos y grave (supresión del voltaje) en uno de ellos. Lins y col. [120] en 32 pacientes con infección del SNC, hallaron valores séricos de S-100 β por encima de las cifras normales en 5 de ellos (4 con meningitis bacteriana y 1 viral) que presentaron alteraciones focales en el EEG. En nuestro estudio, los pacientes sobrevivientes que tuvieron crisis epilépticas durante el ingreso y las mantuvieron al alta hospitalaria como secuelas de la lesión cerebral, presentaron concentraciones superiores de NSE a la semana (65 $\mu\text{g/L}$ vs 21 $\mu\text{g/L}$) y de S-100 β (1 $\mu\text{g/L}$ vs 0,27 $\mu\text{g/L}$) en todos los momentos analizados durante el ingreso, sin mantenerse estas diferencias a los 6 meses. Cifras elevadas de estas proteínas en los pacientes con crisis epilépticas podría explicar el mecanismo fisiopatológico de la activación de los astrocitos de forma precoz induciendo daño neuronal posterior en los pacientes que presentaron crisis epilépticas durante el ingreso, sin ser predictores de una epilepsia posterior. DeGirogio y col. [203] publicaron concentraciones superiores de NSE en pacientes con estatus epiléptico y la duración del estatus se relacionó con el valor máximo de NSE. Este mismo autor, en un estudio posterior [204] analizó las diferencias entre las concentraciones de NSE según el tipo de estatus epiléptico, encontrando que el estatus parcial secundariamente generalizado y el estatus subclínico presentaban los mayores niveles de NSE (24 $\mu\text{g/L}$ y 38 $\mu\text{g/L}$, respectivamente), estando asociado el estatus subclínico a peor pronóstico neurológico. O'Recan y col. [205] también publicaron cifras más altas de NSE en el estatus no convulsivo, como reflejo de la disfunción neuronal durante la actividad epileptiforme continua. En nuestra serie, los pacientes que presentaron crisis y estatus epiléptico (la mayoría no convulsivos) tuvieron concentraciones séricas más elevadas de S-100 β y NSE, y la presencia de

actividad epileptiforme se asoció a pronóstico neurológico desfavorable, de ahí la utilidad del registro electroencefalográfico continuo para realizar un diagnóstico precoz y guiar el tratamiento de estos pacientes para disminuir el daño cerebral asociado.

Limitaciones del estudio

Las principales limitaciones de este estudio son el tamaño muestral y la etiología heterogénea de la disfunción cerebral. Si bien esta diferente etiología no afecta para valorar la utilidad del EEGa en UCIP, si puede tener implicaciones en los valores de las proteínas asociadas a daño cerebral. Debido a que la incidencia de la patología neurológica en UCIP es menor que en adultos, es difícil obtener una muestra homogénea de gran tamaño, para ello debería realizarse un estudio multicéntrico.

8. CONCLUSIONES

1. El EEGa es un método fiable para monitorizar la actividad eléctrica cerebral de forma continua en UCIP debido a que presenta buena correlación con los registros de video EEG, principalmente los más patológicos. Detecta adecuadamente las crisis epilépticas (*S* 77%, *E* 97%, *VPP* 87% y *VPN* 94%).
2. La monitorización eléctrica cerebral en UCIP mediante el EEGa tiene utilidad pronóstica, ya que la presencia de patrones muy patológicos (estatus epiléptico refractario, discontinuo, brote-supresión, continuo de bajo voltaje e isoelectrico) se ha asociado a mal pronóstico neurológico (*RR*= 3,3; *IC*95% 2,4-4,5; *p*=0,0001).
3. Presentaron crisis epilépticas durante el ingreso el 25% de los pacientes y la mayoría (80%) fueron crisis no convulsivas. La presencia de crisis epilépticas se ha asociado a mal pronóstico neurológico a los 6 meses (*RR*= 2,6; *IC*95% 1,2-5,8; *p*= 0,042).
4. Las principales limitaciones del EEGa son que el patrón continuo puede asociarse a registros patológicos en el video EEG (lentificación de la actividad basal o asimetrías interhemisféricas) y puede no detectar crisis epilépticas de baja amplitud, corta duración o focales cuyo origen se encuentra alejado de los electrodos de superficie.
5. Las concentraciones séricas de Enolasa Neuroespecífica y S-100 β son marcadores bioquímicos para evaluar el daño cerebral e identificar a aquellos pacientes con riesgo neurológico, siendo Enolasa Neuroespecífica más sensible, y S-100 β más precoz y específica de lesión cerebral grave. Independientemente de la etiología que provoca la afectación neurológica, cifras más elevadas de estas proteínas se han visto en los pacientes con evolución desfavorable, en los que presentaron crisis epilépticas y patrones muy patológicos en el EEGa, como reflejo del daño cerebral asociado.
6. Niveles de Enolasa Neuroespecífica superiores a 27 μ g/L a las 24 horas (*S* 84%, *E* 64%, *VPP* 50%, *VPN* 93%) y concentraciones de S-100 β mayores de 0,56 μ g/L a las 12 horas (*S* 69%, *E* 78%, *VPP* 45%, *VPN* 93%) del ingreso en UCIP se asocian a mal pronóstico a los 6 meses.

7. Valores de S-100 β superiores a 0,53 $\mu\text{g/L}$ dentro de las primeras 12 horas (*S* 78%, *E* 73%, *VPP* 40%, *VPN* 94%) y niveles de Enolasa Neuroespecífica mayores de 29 $\mu\text{g/L}$ a las 24 horas (*S* 89%, *E* 72%, *VPP* 45%, *VPN* 94%) del ingreso en UCIP se asocian a la presencia de secuelas motoras en los pacientes sobrevivientes a los 6 meses.
8. La monitorización eléctrica cerebral continua y los marcadores séricos de daño cerebral son útiles para valorar de forma objetiva la función cerebral del niño neurocrítico, especialmente en el paciente sedoanalgesiado y con relajantes musculares donde la exploración física está limitada. Por ello debería ser utilizado en la práctica clínica diaria.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Shahwan A, Bailey C, Shekerdemian L, et al. The prevalence of seizures in comatose children in the pediatric intensive care unit: a prospective video-EEG study. *Epilepsia*. 2010; 51:1198-1204.
2. Friedman D, Claassen J, Hirsch LJ. Continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit. *Anesth Analg*. 2009; 109:505-23.
3. Fernández-Torre JL. Bases tecnológicas de los registros electroencefalográficos. En Gil-Nagel A, Parra J, Iriarte J, Kanner AM, editors. *Manual de electroencefalografía*. 1ª ed Madrid: Ediciones McGraw-Hill; 2002.p.19-34.
4. Pérez-Jiménez A, García-Fernández M, Santiago Mdel M, Fournier-Del Castillo MC. Video electroencephalographic diagnosis of epileptic and non-epileptic paroxysmal episodes in infants and children at the pre-school age. *Rev Neurol*. 2012; 54 Suppl 3:S59-66.
5. Cabeza B, García Fernández M. Electroencefalograma (EEG), video EEG, aEEG y BIS. En Casado-Flores J, Serrano A, editors. *Urgencias y tratamiento del niño grave. Síntomas guía. Técnicas. Cuidados Intensivos*. 3ª ed. Madrid: Ediciones Ergon; 2014.p. 480-495.
6. Hirsch LJ. Continuous EEG monitoring in the intensive care unit: an overview. *J Clin Neurophysiol*. 2004; 21:332-40.
7. Hirsch LJ, Brenner RP. *Atlas of EEG in Critical Care*. 1ª ed. John Wiley & Sons Inc, 2010.
8. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Bates JE, Thompson TB, Mayer SA. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*. 2001; 57:1036-42
9. Young GB, Jordan KG, Doig GS, et al. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology*. 1996; 47:83-9.
10. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 1998; 39:833-40.
11. Oddo M, Carrera E, Claassen J, et al. Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009; 37:2051-6.

12. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, et al. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2000; 55:1315-20.
13. Hasan D, Schonck RS, Avezaat CJ, et al. Epileptic seizures after subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol*. 1993; 33:286-91.
14. Vespa PM, Nuwer MR, Juhasz C, Alexander M, Nenov V, Martin N, et al. Early detection of vasospasm after acute subarachnoid hemorrhage using continuous EEG ICU monitoring. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997; 6:607-15.
15. Claassen J, Hirsch LJ, Kreiter KT, Du EY, Connolly ES, Emerson RG, et al. Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia in patients with poor grade subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurophysiol*. 2004; 115:2699-710.
16. Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous EEG monitoring in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurophysiol*. 2005; 22:92-8.
17. Claassen J, Jetté N, Chum F, Green R, Schmidt M, Choi H, et al. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007; 69:1356-65.
18. Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, Mirabelli J, Starkman S, Kidwell C, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology*. 2003; 60:1441-6.
19. Amantini A, Fossi S, Grippo A, Innocenti P, Amadori A, Bucciardini L, et al. Continuous EEG-SEP monitoring in severe brain injury. *Neurophysiol Clin*. 2009; 39:85-93.
20. Vespa P. Continuous EEG monitoring for the detection of seizures in traumatic brain injury, infarction, and intracerebral hemorrhage: "to detect and protect". *J Clin Neurophysiol*. 2005; 22:99-106.
21. Vespa PM, Miller C, McArthur D, et al. Nonconvulsive electrographic seizures after traumatic brain injury result in a delayed, prolonged increase in intracranial pressure and metabolic crisis. *Crit Care Med*. 2007; 35:2830-6.
22. Vespa P, Prins M, Ronne-Engstrom E, et al. Increase in extracellular glutamate caused by reduced cerebral perfusion pressure and seizures after human traumatic brain injury: a microdialysis study. *J Neurosurg*. 1998; 89:971-82.

23. Villarejo-Ortega FJ, Álvarez-Linera Prado J, Pérez-Jiménez MÁ. Epilepsy surgery in children with focal cortical dysplasias. *Rev Neurol.* 2013; 6;57 Suppl 1:S221-7.
24. Irimia A, Goh SY, Torgerson CM, Stein NR, Chambers MC, Vespa PM, et al. Electroencephalographic inverse localization of brain activity in acute traumatic brain injury as a guide to surgery, monitoring and treatment. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013; 110:2159-65.
25. Vespa PM, Boscardin WJ, Hovda DA, McArthur DL, Nuwer MR, Martin NA, et al. Early and persistent impaired percent alpha variability on continuous electroencephalography monitoring as predictive of poor outcome after traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2002; 97:84-92.
26. Legriel S, Bruneel F, Sediri H, Hilly J, Abbosh N, Lagarrigue MH, et al. Early EEG monitoring for detecting postanoxic status epilepticus during therapeutic hypothermia: a pilot study. *Neurocrit Care.* 2009; 11:338-44.
27. Rittenberger JC, Popescu A, Brenner RP, Guyette FX, Callaway CW. Frequency and timing of nonconvulsive status epilepticus in comatose post-cardiac arrest subjects treated with hypothermia. *Neurocrit Care.* 2012; 16:114-22.
28. Rossetti AO, Logroscino G, Liaudet L, Ruffieux C, Ribordy V, Schaller MD, et al. Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology.* 2007; 69:255-60.
29. Young GB, Doig G, Ragazzoni A. Anoxic-ischemic encephalopathy: clinical and electrophysiological associations with outcome. *Neurocrit Care.* 2005; 2:159-64.
30. Cloostermans MC, van Meulen FB, Eertman CJ, Hom HW, van Putten MJ. Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. *Crit Care Med.* 2012; 40:2867-75.
31. Roest A, Best BV, Jorens PG, et al. The prognostic value of the EEG in postanoxic coma. *Neurocrit Care.* 2009; 10:318-25.
32. Synek VM. Prognostically important EEG coma patterns in diffuse anoxic and traumatic encephalopathies in adults. *J Clin Neurophysiol.* 1988; 5:161-74.

33. Young GB, McLachlan RS, Kreeft JH, et al. An electroencephalographic classification for coma. *Can J Neurol Sci.* 1997; 24:320-5.
34. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006; 67:203–10.
35. Wennervirta JE, Ermes MJ, Tiainen SM, et al. Hypothermia-treated cardiac arrest patients with good neurological outcome differ early in quantitative variables of EEG suppression and epileptiform activity. *Crit Care Med.* 2009; 37:2427–35.
36. Rossetti AO, Carrera E, Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology.* 2012; 78:796-802.
37. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol.* 2010; 67:301–07.
38. Rundgren M, Westhall E, Cronberg T, Rosen I, Friberg H. Continuous amplitude-integrated electroencephalogram predicts outcome in hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Crit Care Med.* 2010; 38:1838- 4.
39. Carrera E, Claassen J, Oddo M, et al. Continuous electroencephalographic monitoring in critically ill patients with central nervous system infections. *Arch Neurol.* 2008; 65:1612-8.
40. Claassen J, Taccone FS, Horn P, Holtkamp M, Stocchetti N, Oddo, M. Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med.* 2013; 39:1337-51.
41. Guérit JM, Amantini A, Amodio P, et al. Consensus on the use of neurophysiological tests in the intensive care unit (ICU): electroencephalogram (EEG), evoked potentials (EP), and electroneuromyography (ENMG). *Neurophysiol Clin.* 2009; 39:71-83
42. Hyllienmark I, Amark P. Continuous EEG monitoring in a paediatric intensive care unit. *Eur J Paediatr Neurol.* 2007; 11:70-5.

43. Abend NS, Duglos DJ. Nonconvulsive status epilepticus in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Neurol.* 2007; 37:165-170.
44. Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Topjian AA, et al. Non convulsive seizures are common in critically ill children. *Neurology.* 2011; 76:1071-77.
45. Williams K, Jarrar R, Buchhalter J. Continuous video-EEG monitoring in pediatric intensive care units. *Epilepsia.* 2011; 52:1130-6.
46. Saengpatrachai M, Sharma R, Hunjan A, et al. Non convulsive seizures in the pediatric intensive care unit: etiology, EEG, and brain imaging findings. *Epilepsia.* 2006; 47:1510-18.
47. Kirkham FJ, Wade AM, McElduff F, et al. Seizures in 204 comatose children: incidence and outcome. *Intensive Care Med.* 2012; 38:853-62.
48. Jette N, Claassen J, Emerson RG, et al. Frequency and predictors of nonconvulsive seizures during continuous electroencephalographic monitoring in critically ill children. *Arch Neurol.* 2006; 63:1750-5.
49. Topjian AA, Gutierrez-Colina AM, Sanchez SM, et al. Electrographic status epilepticus is associated with mortality and worse short-term outcome in critically ill children. *Crit Care Med.* 2013; 41:210-18.
50. Hasbani DM, Topjian AA, Friess SH, et al. Nonconvulsive electrographic seizures are common in children with abusive head trauma. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14:709-15.
51. Fernández I, Abend NS, Arndt DH, et al. Electrographic seizures after convulsive status epilepticus in children and young adults: a retrospective multicenter study. *J Pediatr.* 2014; 164:339-46
52. Piantino JA, Wainwright MS, Grimason M, et al. Nonconvulsive seizures are common in children treated with extracorporeal cardiac life support. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14:601-9.
53. McCoy B, Sharma R, Ochi A, et al. Predictors of nonconvulsive seizures among critically ill children. *Epilepsia.* 2011; 52:1973-8.
54. Abend NS, Topjian A, Ichord R, et al. Electroencephalographic monitoring during hypothermia after pediatric cardiac arrest. *Neurology.* 2009; 72:1931-40.

55. Abend NS, Topjian AA, Gutierrez-Colina AM, et al. Impact of continuous EEG monitoring on clinical management in critically ill children. *Neurocrit Care*. 2011; 15: 70-75.
56. Abend NS, Chapman KE, Gallentine WB, et al. Electroencephalographic monitoring in the pediatric intensive care unit. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013; 13:330.
57. Alehan FK, Morton LD, Pellock JM. Utility of electroencephalography in the pediatric emergency department. *J Child Neurol*. 2001; 16:484-7.
58. Valverde E, García-Alix A, Blanco D. Monitorización continua de la función cerebral mediante electroencefalografía integrada de amplitud. *An Pediatr Contin*. 2008; 6:169-73.
59. McCoy B, Hahn CD. Continuous EEG monitoring in the neonatal intensive care unit. *J Clin Neurophysiol*. 2013; 30:106-14.
60. Rosén I. The physiological basis for continuous electroencephalogram monitoring in the neonate. *Clin Perinatol*. 2006; 33:593-611.
61. Thorenberg E, Thringer K. Normal pattern of the cerebral function monitor trace in term and preterm neonates. *Acta Paediatr Scand*. 1990; 79:20–25.
62. Hellström-Westas L, Rosen I, Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe asphyxia in full term infants. *Arch Dis Child*. 1995; 72:34-38.
63. Naqeeb N, Edwards D, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics*. 1999; 103:1263-71.
64. Hellström-Westas L, Rosén I, De Vries LS, Greisen G. Amplitude-integrated EEG. Classification and interpretation in preterm and term infants. *Neoreviews*. 2006; 7:e76-87.
65. Toet MC, van der Meij W, de Vries LS, et al. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated electroencephalogram (cerebral function monitor) and standard electroencephalogram in neonates. *Pediatrics*. 2002; 109:772-9.

66. Shellhaas RA, Soaita AI, Clancy RR. Sensitivity of amplitude-integrated electroencephalography for neonatal seizure detection. *Pediatrics*. 2007; 120:770.
67. Hellström-Westas L. Comparison between tape-recorded and amplitude-integrated EEG monitoring in sick newborn infants. *Acta Paediatr*. 1992; 81: 812-19.
68. Maynard DE. EEG analysis using an analogue frequency analyser and a digital computer. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1967; 23:487-8.
69. Prior PF, Maynard DE, Sheaff PC, et al. Monitoring cerebral function: clinical experience with new device for continuous recording of electrical activity of brain. *BMJ*. 1971; 2:736-8.
70. Appendino JP, McNamara PJ, Keyzers M, Stephens D, Hahn CD. The impact of amplitude-integrated electroencephalography on NICU practice. *Can J Neurol Sci*. 2012; 39:355-360.
71. de Vries LS, Toet MC. Amplitude integrated electroencephalography in the full-term newborn. *Clin Perinatol*. 2006; 33:619-32.
72. Tao JD, Mathur AM. Using amplitude-integrated EEG in neonatal intensive care. *J Perinatol*. 2010; 30:73-81.
73. Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F; Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (SEN). Neuroprotection with hypothermia in the newborn with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Standard guidelines for its clinical application. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75:341.e1-20.
74. Toet M, Hellström-Westas L, Groenendaal F, Eken P, De Vries LS. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999; 81:F19-F23.
75. Van Rooij LG, Toet MC, Osredkar D, et al. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005; 90:245-51.
76. Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances

- prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics*. 2003; 111: 351-7.
77. ter Horst HJ, Sommer C, Bergman KA, Fock JM, Van Weerden TW, Bos AF. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates. *Pediatr Res*. 2004; 55:1026-33.
 78. Osredkar D, Toet MC, van Rooij LG, van Huffelen AC, Groenendaal F, de Vries LS. Sleep-wake cycling on amplitude-integrated electroencephalography in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2005; 115:327.
 79. Azzopardi D, Robertson NJ, Cowan FM, Rutherford MA, Rampling M, Edwards AD. Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2000; 106: 684–94.
 80. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomized trial. *Lancet*. 2005; 365:663-70.
 81. Throesen M, Hellström-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics*. 2010; 126:131-9.
 82. Hallberg B, Grossmann K, Bartocci M, Blennow M. The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment. *Acta Paediatr*. 2010; 99:531-6.
 83. Boylan GB, Rennie JM, Pressler RM, et al. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002; 86:F165–70.
 84. Scher MS, Alvin J, Gaus L, et al. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatr Neurol* 2003; 28:277–80.
 85. Boylan GB, Stevenson NJ, Vanhatalo S. Monitoring neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013; 18:202-8.
 86. Toet MC, Lemmers PM. Brain monitoring in neonates. *Early Human Development*. 2009; 85:77–84.
 87. van Rooij LG, Toet MC, van Huffelen AC, et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2010; 125:e358–e366.

88. Hellström-Westas L, Klette H, Thorngren-Jerneck K, Rosén I. Early prediction of outcome with EEGa in preterm infants with large intraventricular hemorrhages. *Neuropediatrics*. 2001; 32:319-24.
89. Kirton A, Armstrong-Wells J, Chang T, et al. Symptomatic neonatal arterial ischemic stroke: the International Pediatric Stroke Study. *Pediatrics*. 2011; 128:e1402–e1410.
90. Ter Horst HJ, van Olfen M, Remmelts HJ, de Vries H, Bos AF. The prognostic value of amplitude integrated EEG in neonatal sepsis and/or meningitis. *Acta Paediatr*. 2010; 99:194-200.
91. Pappas A, Shankaran S, Stockmann PT, et al. Changes in amplitude-integrated electroencephalography in neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation: a pilot study. *J Pediatr*. 2006; 148:125–7.
92. Theda C. Use of amplitude integrated electroencephalography (aEEG) in patients with inborn errors of metabolism – A new tool for the metabolic geneticist. *Mol Genet Metab*. 2010;42-48
93. McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology*. 2000; 55:506-13.
94. Nitzschke R, Müller J, Engelhardt R, Schmidt GN. Single-channel amplitude integrated EEG recording for the identification of epileptic seizures by nonexpert physicians in the adult acute care setting. *J Clin Monit Comput*. 2011; 25:329–337.
95. Van Engelen BGM, Lamers KJB, Gabreëls FJM, Wevers RA, Van Geel WJA, Borm GF. Age-related changes of neuron-specific enolase, S-100 protein, and myelin basic protein concentrations in cerebrospinal fluid. *Clin Chem*. 1992; 38:813-16.
96. Lamers KJB, van Engelen BGM, Gabreëls FJM, Hommes OR, Borm GF, Wevers RA. Cerebrospinal neuron-specific enolase, S-100 and myelin basic protein in neurological disorders. *Acta Neurol*. 1995; 92:247-251.
97. Lamers KJB, Vos P, Verbeek MM, Rosmalen F, van Geel WJA, van Engelen BGM. Protein S-100B, neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid and blood of neurological patients. *Brain Res Bull*. 2003; 61:261-4.

98. Berger RP. The use of serum biomarkers to predict outcome after traumatic brain injury in adults and children. *J Head Trauma Rehabil.* 2006; 21:315-33.
99. Persson L, Hårdemark HG, Gustafsson J, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke.* 1987; 18:911-8.
100. Aurell A, Rosengren LE, Karlsson B, Olsson JE, Zbornikova V, Haglid KG. Determination of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction. *Stroke.* 1991; 22:1254-8.
101. Massaro AR, Michetti F, Laudisio A, Bergonzi P. Myelin basic protein and S-100 antigen in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis in the acute phase. *Ital J Neurol Sci.* 1985; 6:53-6.
102. Noppe M, Crols R, Andries D, Lowenthal A. Determination in human cerebrospinal fluid of glial fibrillary acidic protein, S-100 and myelin basic protein as indices of non-specific or specific central nervous tissue pathology. *Clin Chim Acta.* 1986; 155:143-50.
103. Nygaard O, Langbakk B, Romner B. Age- and sex-related changes of S-100 protein concentrations in cerebrospinal fluid and serum in patients with no previous history of neurological disorder. *Clin Chem.* 1997; 43:541-3.
104. Nygaard O, Langbakk B, Romner B. Neuron-specific enolase concentrations in serum and cerebrospinal fluid in patients with no previous history of neurological disorder. *Scan J Clin LabInvest.* 1998; 58:183-6.
105. García-Morán GA, Mejía OR, Hernández-Vela S, et al. Biomedicina (biología, patobiología, bioclínica y fármaco-terapéutica) de la familia de las proteínas S100 en la especie humana. *Salud UIS.* 2006; 38:128-152.
106. Ingebrigtsen T, Rommer B. Biochemical serum markers of traumatic brain injury. *J Traum.* 2002; 52:798-808.
107. Zimmer D, Cornwall E, Landar A, et al. The S100 protein family: history, function and expression. *Brain Res Bull.* 1995; 37:417-29.
108. Eng LF, Ghirnikar RS. GFAP and astrogliosis. *Brain Pathol.* 1994; 4:229-37.
109. Barger S, Van Eldik L. S100 beta stimulates calcium fluxes in glial and neuronal cells. *J Biol Chem.* 1992; 267:9689-94.

110. Fano G, Biocca S, Fulle S, et al. The S-100 protein family in search of a function. *Prog Neurobiol.* 1995; 46:71-82.
111. Selinfreud R, Barger S, Pledger W, et al. Neurotrophic protein S100 beta stimulates glial cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991; 88:3554-8.
112. Donato R. S100: a multigenic family of calcium modulated proteins of EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol.* 2001; 33:637-68.
113. Mc Adory BS, van Eldik LJ, Norden JJ. S-100B, a neurotrophic protein that modulates neuronal protein phosphorylation, is upregulated during lesion induced collateral sprouting and reactive synaptogenesis. *Brain Res.* 1998; 813:211-17.
114. Mariggio MA, Fulle S, Calissano P, Nicoletti I, Fanó G. The brain protein S100B induces apoptosis in PC12 cells *Neuroscience.* 1994; 60:29-35.
115. Rothermundt M, Peters M, Prehn JHM, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech.* 2003; 60:614-32.
116. Geyer C, Ulrich A, Gräfe G, et al. Diagnostic value of S100B and neuron-specific enolase in mild pediatric traumatic brain injury. *J Neurosurg Pediatrics.* 2009; 4:339-44.
117. Gazzolo D, Michetti F, Bruschetti M, Marchese N, Lituania M, Mangraviti S, Pedrazzi E, Bruschetti P. Pediatric concentrations of S100B protein in blood: age-and sex-related changes. *Clin Chem.* 2003; 49:967-70.
118. Spinella PC, Dominguez T, Drott HR, et al. S-100beta protein-serum levels in healthy children and its association with outcome in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2003; 31:939-45.
119. Anderson R, Hansson LO, Nilsson O, Dijlai-Merzoug R, Settergren G. High serum S100 levels for trauma patients without head injury. *Neurosurgery.* 2001; 48:1255-8.
120. Lins H, Wallesch CW, Wunderlich MT. Sequential analyses of neurobiochemical markers of cerebral damage in cerebrospinal fluid and serum in CNS infections. *Acta Neurol Scand.* 2005; 112:303-8.

121. Ingebrigtsen T, Romner B, Kongstad P, Langbakk B. Increased serum concentrations of protein S-100 β after minor head injury: a biochemical serum marker with prognostic value?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 59:103-4.
122. Savola O, Pyhtinen J, Leino TK, Siitonen S, Niemelä O, Hillbom M. Effects of head and extracranial injuries on serum protein S100B levels in trauma patients. *J Trauma*. 2004; 56:1229-34.
123. Romner B, Ingebrigtsen T, Kongstad P, Borgesen SE. Traumatic brain injury: serum S-100 measurements related to neuroradiological findings. *J Neurotrauma*. 2000; 17:641-7.
124. Woertgen C, Rothoerl RD, Holzschuh M, Metz C, Brawanski A. Comparison of serial S-100 and ENS serum measurements after severe head injury. *Acta Neurochir*. 1997; 139:1161-5.
125. Raabe A, Menon DK, Gupta S, Czosnyka M, Pickard JD, Jugular venous and arterial concentrations of serum S-100 protein in patients with severe head injury: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 65:930-2.
126. Rothoerl RD, Woertgen C, Holzschuh M, Metz C, Brawanski A. S-100 serum levels after minor and major head injury. *J Trauma*. 1998;45:765-7.
127. Raabe A, Grolms C, Seifert V. Serum markers of brain damage and outcome prediction in patients after severe head injury. *Br J Neurosurg*. 1999; 13:56-9.
128. Woertgen C, Rothoerl RD, Metz C, Brawanski A. Comparison of clinical, radiologic and serum marker as prognostic factors after severe head injury. *J Trauma*. 1999; 47:1126-30.
129. Hermann M, Jost S, Kutz S, et al. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography. *J Neurotrauma*. 2000; 17:113-122.
130. Woertgen C, Rothoerl RD, Brawanski A. Early S-100 β serum level correlates to quality of life in patients after severe head injury. *Brain Inj*. 2002; 16:807-16.
131. Dimopoulou I, Korfiatis S, Dafni U, et al. Protein S-100b serum levels in trauma induced brain death. *Neurology*. 2003; 60:947-51.

132. Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology*. 2004; 62:1303-10.
133. Korfiatis S, Stranjalis G, Boviatsis E, Psachoulia C, Jullien G, Gregson B, Mendelow AD, Sakas DE. Serum S-100B protein monitoring in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2007; 33:255-60.
134. Rainey T, Lesko M, Sacho R, Lecky F, Childs C. Predicting outcome after severe traumatic brain injury using the serum S100B biomarker: results using a single (24h) time-point. *Resuscitation*. 2009; 80:341-5.
135. Chabok SY, Moghadam AD, Saneei Z, Amlashi FG, Leili EK, Amiri ZM. Neuron-specific enolase and S100BB as outcome predictors in severe diffuse axonal injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012; 72:1654-7.
136. Petzold A, Green A, Keir G, et al. Role of serum S100 β as an early predictor of high intracranial pressure and mortality in brain injury: a pilot study. *Crit Care Med*. 2002; 30:2705-10.
137. Beers SR, Berger RP, Adelson PD. Neurocognitive outcome and serum biomarkers in inflicted vs noninflicted traumatic brain injury in young children. *J Neurotrauma*. 2007; 24:97-105.
138. Berger RP, Beers SR, Richichi R, Wiesman D, Adelson PD. Serum biomarker concentrations and outcome after pediatric traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007; 24:1793-1801.
139. Piazza O, Storti MP, Cotena S, Stoppa F, Perrotta D, Esposito G, Pirozzi N, Tufano R. S100B is not a reliable prognostic index in pediatric TBI. *Pediatr Neurosurg*. 2007; 43:258-264.
140. Berger RP, Bazaco MC, Wagner AK, Kochanek PM, Fabio A. Trajectory analysis of serum biomarker concentrations facilitates outcome prediction after pediatric traumatic and hypoxic brain injury. *Dev Neurosci*. 2010; 32:396-405.
141. Lo TY, Jones PA, Minns RA. Pediatric brain trauma outcome prediction using paired serum levels of inflammatory mediators and brain specific proteins. *J Neurotrauma*. 2009; 26:1479-87.

142. Zurek J, Fedora M. The usefulness of S100B, NSE, GFAP, NF-H, secretagoin and Hsp70 as a predictive biomarker of outcome in children with traumatic brain injury. *Acta Neurochir.* 2012; 154:93-103.
143. Berger RP, Adelson PD, Pierce MC, Dulani T, Cassidy LD, Kochanek PM. Serum neuron-specific enolase, S100B, and myelin basic protein concentrations after inflicted and noninflicted traumatic brain injury in children. *J Neurosurg.* 2005; 103:61-8.
144. Bloomfield SM, McKinney J, Smith L, Brisman J. Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocrit Care.* 2007; 6:121-138.
145. Saunders DE, Clifton AG, Brown MM. Measurement of infarct size using MRI predicts prognosis in middle cerebral artery infarction. *Stroke.* 1995; 26:2272-6.
146. Wunderlich WT, Ebert AA, Kratz T, et al. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke.* 1999; 30:1190-5.
147. Herrmann M, Vos PE, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: a comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke.* 2000; 31: 2670-7.
148. Hermann M, Ehrenreich H. Brain derived proteins as markers of acute stroke: their relation to pathophysiology, outcome prediction and neuroprotective drug monitoring. *Restor Neurol Neurosci.* 2003; 21:177-90.
149. Ahmad O, Wardlaw J, Whiteley WN. Correlation of levels of neuronal and glial markers with radiological measures of infarct volume in ischaemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2012; 33:47-54.
150. Takana H, Akari M, Masuzawa T. Reaction of astrocytes in gerbil hippocampus following transient ischemia: immunohistochemical observations with antibodies against glial fibrillary acidic protein, glutamine synthetase and S-100 protein. *Exp Neurol.* 1992; 116:264-74.
151. Smidt-Kastner R, Szymas J, Hossmann K. Immunohistochemical study of glial reaction and serum-protein extravasation in relation to neuronal damage in rat hippocampus after ischemia. *Neuroscience.* 1990; 38:527-40.

152. Postler E, Lehr A, Schuesner H, Meyermann R. Expression of S-100 proteins MRP-8 and -14 in ischemic brain lesions. *Glia*. 1997; 19:27-34.
153. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1997; 28:1956-60.
154. Buttner T, Weyers S, Postert T, et al. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke*. 1997; 28:1961-5.
155. Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, et al. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 1997; 148:101-5.
156. Elting J, de Jager A, Teelken A, et al. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J Neurol Sci*. 2000; 181:104-10.
157. Koedel U, Scheld WM, Pfister HW. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet*. 2002; 2:271-6.
158. Undén J, Christensson B, Bellner J, Alling C, Romner B. Serum S100B levels in patients with cerebral and extracerebral infectious disease. *Scand J Infect Dis*. 2004; 36:10-3.
159. Studahl M, Günther G, Rosengren L. Serum S-100B protein levels in patients with herpes simplex encephalitis and tick-borne encephalitis. A marker of CNS damage during the initial stage of disease. *J Neurol*. 2009; 256:586-90.
160. Gazzolo D, Grutzfeld D, Michetti F et al. Increased S100B in cerebrospinal fluid of infants with bacterial meningitis: relationship to brain damage and routine cerebrospinal fluid findings. *Clin Chem*. 2004; 50:941-4.
161. Spinella PC, Donoghue A, Rajendra A, et al. Cerebrospinal fluid levels of S-100beta in children and its elevation in pediatric meningitis. *Pediatr Crit Care Med*. 2004; 5:53-7.
162. Hamed SA, Hamed EA, Zakary MM. Oxidative stress and S-100 β protein in children with bacterial meningitis. *BMC Neurol*. 2009; 9:51.
163. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation

- (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006; 67:203-210.
164. Puttgen HA, Geocadin R. Predicting neurological outcome following cardiac arrest. *J Neurol Sci*. 2007; 261:108-17.
 165. Prohl J, Rother J, Kluge S, de Heer G, et al. Prediction of short-term and long-term outcomes after cardiac arrest: a prospective multivariate approach combining biochemical, clinical, electrophysiological and neuropsychological investigations. *Crit Care Med*. 2007; 35:1230-7.
 166. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T et al. S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation: a systematic review. *Critical Care*. 2009; 13:121.
 167. Grubb NR, Simpson C, Sherwood RA, et al. Prediction of cognitive dysfunction after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest using serum neuron-specific enolase and protein S-100. *Heart*. 2007; 93:1268-73.
 168. Hachimi-Idrissi S, Auwera M Van der, Schiettecatte J, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L. S-100 protein as early predictor of regaining consciousness after out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2002; 53: 251-7.
 169. Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke*. 1998; 29:2363-6.
 170. Fogel W, Krieger D, Veith M, et al. Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med*. 1997; 25:1133-8.
 171. Rosen H, Sunnerhagen KS, Herlitz J, Blomstrand C, Rosengren L. Serum levels of the brain derived proteins S-100 and NSE predict long term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2001; 49:183-191.
 172. Schoerhuber W, Kittler H, Sterz F, et al. Time course of serum neuron-specific enolase. A predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke*. 1999; 30:1598-1603.
 173. Topjan AA, Lin R, Morris MC, et al. Neuron specific enolase and S-100B are associated with neurologic outcome after pediatric cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med*. 2009; 10:479-90.

174. Douglas Escobar M, Weiss MD. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Front Neurol.* 2012; 3:144-8.
175. Gazzolo D, Marinoni E, Di Iorio R, Bruschetti M, et al. Urinary S100B protein measurements: a tool for the early identification of hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated full-term infants. *Crit Care Med.* 2004; 32:131-6.
176. Qian J, Zhou D, Wang YW. Umbilical artery blood S100b protein: a tool for the early identification of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Eur J Pediatr.* 2009; 168:71-7.
177. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002; 346:557-63.
178. The HACA Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002; 346:549-56.
179. Tiainen M, Roine RO, Pettila V, et al. Serum neuron specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke.* 2003; 34:2881-6.
180. Rundgren M, Karlsson T, Nielsen N, Cronberg T, Johnsson P, Friberg H. Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation.* 2009; 80:784-9.
181. Hamichi-Idrissi S, Zizi M, Nguyen D, et al. The evolution of serum astroglial S-100 beta protein with cardiac arrest treated with mild hypothermia. *Resuscitation.* 2005; 64:187-92.
182. Hachimi-Idrissi S, Van Hemelrijck A, Michotte A, et al. Postischemic mild hypothermia reduces neurotransmitter release and astroglial cell proliferation during reperfusion after asphyxial cardiac arrest in rats. *Brain Res.* 2004; 1019:217-25.
183. Hu J, Castets F, Guevara JL, Van Eldik LJ. S-100 stimulates inducible nitric oxide synthase activity and mRNA levels in rat cortical astrocytes. *J Biol Chem.* 1996; 271:2543-7.
184. Casmiro M, Maitan S, De Pasquale F, Cova V, Scarpa E, Vignatelli L; NSE Study Group. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase concentrations in a normal population. *Eur J Neurol.* 2005; 12:369-74.

185. Cooper EH. Neuron specific enolase. *Int J Biol Markers*. 1994; 4:205-10.
186. Marangos PJ, Schmechel DE. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annu Rev Neurosci*. 1987; 10:269-95.
187. Suzuki Y, Toribe T, Goto M, et al. Serum and CSF neuron-specific enolase in patients with West syndrome. *Neurology*. 1999; 53:1761-4.
188. Ergün R, Bostanci U, Akdemir G, Beşkonaklı E, Kaptanoğlu E, Gürsoy F, Taşkin Y. Prognostic value of serum neuron-specific enolase levels after head injury. *Neurol Res*. 1998; 20:418-20.
189. Hermann M, Curio N, Jost S, Wunderlich MT, Synowitz H, Wallesch CW. Protein S-100B and neuron specific enolase as early neurobiochemical markers of the severity of traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci*. 1999; 14:109-114.
190. McKeating EG, Andrews PJD, Mascia L. Relationship of neuron specific enolase and protein S-100 concentrations in systematic and jugular venous serum to injury severity and outcome after traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1998; 71:117-119.
191. Raabe A, Grolms C, Keller M, Döhnert J, Sorge O, Seifert V. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998; 140:787-792.
192. Fridriksson T, Kini N, Walsh-Kelly C, Hennes H. Serum neuron-specific enolase as a predictor of intracranial lesions in children with head trauma: a pilot study. *Acad Emerg Med*. 2000; 7:816-20.
193. Bandyopadhyay S, Hennes H, Gorelick MH, et al. Serum neuron-specific enolase as a predictor of short-term outcome in children with closed traumatic brain injury. *Acad Emerg Med*. 2005; 12:732-8.
194. Li XY, Feng DF. Diffuse axonal injury: novel insights into detection and treatment. *J Clin Neurosci*. 2009; 16:614-9.
195. Song TJ, Chai YC, Lee KY, Kim WJ. Serum and cerebrospinal fluid neuron-specific enolase for diagnosis of tuberculous. *Yonsei Med J*. 2012; 53:1068-72.
196. García-Alix A, Cabañas F, Pellicer A, Hernanz A, Stiris TA, Quero J. Neuron-specific enolase and myelin basic protein: relationship of cerebrospinal fluid

- concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics*. 1994; 93:234-40.
197. Celtik C, Acunas B, Oner N, Pala O. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev*. 2004; 26:398-402.
198. Verdú A, Falero MP, Arroyos A, et al. Enolasa específica neuronal sanguínea en neonatos con asfixia perinatal. *Rev Neurol*. 2001; 32:714-7.
199. Oksanen T, Tiainen M, Skrifvars MB, et al. Predictive power of serum NSE and OHCA score regarding 6-month neurologic outcome after out-of-hospital ventricular fibrillation and therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2009; 80:165-70.
200. Azzopardi D, on behalf of the TOBY study group. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014; 99:F80-F82.
201. Csekő AJ, Bangó M, Lakatos P, Kárdási J, Pusztai L, Szabó M. Accuracy of amplitude-integrated electroencephalography in the prediction of neurodevelopmental outcome in asphyxiated infants receiving hypothermia treatment. *Acta Paediatr*. 2013; 102:707-11.
202. Hsu AA, Fenton K, Weinstein S, et al. Neurological injury markers in children with septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2008; 9:245-51.
203. DeGiorgio CM. Serum neuron-specific enolase in human status epilepticus. *Neurology*. 1995; 45:1134-7.
204. DeGiorgio CM, Heck CN, Rabinowicz AL, et al. Serum neuron-specific enolase in the mayor subtypes of status epilepticus. *Neurology*. 1999; 52:746-9.
205. O'Recan ME, Brown JK. Serum neuron specific enolase: A marker for neuronal dysfunction in children with continuous EEG epileptiform activity. *J Neurol Sci*. 2001; 15:27-31.

