



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Utilidad del electroencefalograma en la valoración de secuelas en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal

Alumno: Martínez Puerto, Ana María.

Tutor: Flores Pardo, Emilio. De San Nicolás Fuertes, Davinia.

Curso: 2017/2018

RESUMEN

Introducción:

La encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal es una importante causa de morbimortalidad neonatal y de discapacidad posterior en el recién nacido, y de su severidad al diagnóstico y adecuado manejo dependen la gravedad de las secuelas que presentarán estos pacientes. La hipotermia es un tratamiento indicado en neonatos con EHI moderada o grave y ha demostrado disminuir el número de fallecimientos y discapacidad grave. Distintos estudios avalan una estrecha relación entre la gravedad de la EHI y las anomalías obtenidas en el video-electroencefalograma (video-EEG). El objetivo es establecer la utilidad del video-EEG como herramienta en la predicción del desarrollo de secuelas y como apoyo en el manejo terapéutico y seguimiento de neonatos con EHI moderada-severa.

Material y métodos:

Se diseñó un estudio de cohorte prospectivo. Se llevó a cabo en nuestro medio de trabajo (H.C.U. Virgen de la Arrixaca, Murcia). Los registros video-EEG se realizan en las primeras 24h post-anoxia y con protocolo de hipotermia iniciado (estudio basal), prerecalentamiento y en las primeras 24h del recalentamiento. En las variables analizadas se buscó la relación entre los hallazgos obtenidos en el video-EEG (normal, actividad de fondo anormal, presencia de actividad intercrítica y/o actividad crítica) y las secuelas (muerte, parálisis cerebral, déficit cognitivo, crisis epilépticas, otros o sin secuelas) al año de vida de los recién nacidos a término o casi a término (≥ 35 -36 semanas) con diagnóstico de EHI moderada-severa en protocolo de hipotermia.

Palabras clave: electroencefalografía, encefalopatía hipóxico isquémica, hipotermia, neonatos, pronóstico

ABSTRACT

Introduction:

Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy is an important cause of neonatal mortality, morbidity and subsequent disability in the newborn, and from its severity at the diagnosis moment and management depends the severity of the sequelae that these patients will present. Hypothermia is a treatment indicated in neonates with moderate or severe HIE and, at present, it has shown to decrease the number of deaths and serious disability in those children. Different studies support a close relationship between the severity of the HIE and the abnormalities found in the video-electroencephalogram (video-EEG). The objective is to establish the usefulness of video-EEG as a tool in the prediction of the development of sequelae and in the support of therapeutic management and follow-up of neonates with moderate-severe HIE.

Subjects and methods:

A prospective cohort study was designed. It was carried out in our work environment (H.C.U. Virgen de la Arrixaca, Murcia). The video-EEG recordings are made in the first 24 hours post-anoxia and with initiated hypothermia protocol (basal study), pre-heating and in the first 24 hours of rewarming. In the variables analyzed, the relationship between the findings obtained in the video-EEG (normal, abnormal background activity, presence of intercritical activity and / or critical activity) and sequelae (death, cerebral palsy, cognitive deficit, epileptic seizures, others or without sequelae) at one year of life of newborns at term or near term (≥ 35 -36 weeks) diagnosed with moderate-severe HIE in the hypothermia protocol.

Keywords: electroencephalography, hypoxic ischemic encephalopathy, hypothermia, neonates, prognosis

ÍNDICE

Aspectos preliminares

- **Resumen/palabras clave**.....2
- **Abstract/keywords**.....3
- **Índice**.....4
- **Abreviaturas y acrónimos**.....6

Cuerpo del TFM

- **Introducción**.....6
 - Justificación del interés científico del tema.....6
 - Encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal (EHI) y empleo de la hipotermia como tratamiento.....8
 - Electroencefalografía.....10
 - Electroencefalografía en neonatos.....11
 - Indicaciones.....11
 - Requisitos técnicos.....11
 - Electrodos y gorros.....12
 - Montajes.....13
 - Electroencefalografía, EHI e hipotermia.....15
 - EEG de amplitud integrada de 2 canales.....14
 - EEG de amplitud integrada, EHI e hipotermia.....15
 - Estado actual de la cuestión.....15
- **Hipótesis de trabajo**.....16
- **Objetivos**.....17
- **Material y método**.....18
 - Diseño.....18
 - Lugar.....18
 - Tiempo de ejecución.....18
 - Sujetos.....18
 - Tamaño de la muestra.....19
 - Evaluación neurofisiológica/ descripción de la técnica de registro video-EEG utilizada.....21
 - Variables a estudio.....21
 - Recogida de datos.....22

○	Análisis de datos.....	22
-	Medición de variables de pronóstico.....	23
-	Potenciales confusores.....	24
-	Manejo de las pérdidas durante el seguimiento.....	25
○	Dificultades y limitaciones.....	25
•	Plan de trabajo	26
○	Etapas del desarrollo del proyecto.....	26
○	Distribución de las tareas del equipo investigador.....	26
•	Aspectos éticos	27
•	Marco estratégico. Utilidad y aplicabilidad práctica	28
•	Conflictos de interés	28
•	Medios disponibles para la realización del proyecto/Presupuesto	28
•	Bibliografía	30
•	Anexo 1. Cronograma del plan de trabajo	36



ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS:

ACNS: Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica

aEEG: EEG de amplitud integrada de 2 canales

ECG: electrocardiograma

EHI: Encefalopatía Hipoxico-Isquémica

HIE: Hypoxic Ischemic Encephalopathy

IFCN: Federación Internacional de Neurofisiología Clínica

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

RNT: Recién Nacidos a término

SENEFC: Sociedad Española de Neurofisiología Clínica

Video-EEG: Video- electroencefalograma multicanal

INTRODUCCIÓN

Justificación del interés científico del tema

La agresión asfíctica perinatal y su correlato clínico, la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), moderada o grave, es una importante causa de morbimortalidad neonatal y de discapacidad ulterior en el recién nacidos a término (RNT). Afecta aproximadamente a 1-2/1.000 RNT en países desarrollados, sin embargo, las importantes implicaciones médicas, sociales y legales que asocia esta devastadora entidad condicionan que constituya un problema socio-sanitario relevante [16] [18].

En estos pacientes es importante una estimación temprana del grado de lesión y del pronóstico del curso de la EHI, para la toma de decisiones terapéuticas e informar a los padres. Las herramientas de las que disponemos actualmente para determinar el pronóstico y grado de lesión actualmente en la EHI son:

- Clínicamente, la estadificación de Sarnat, que determina si la EHI es leve/moderada/grave. Se obtiene evaluando la función neurológica en neonatos con EHI, y proporciona información sobre el pronóstico del neonato. Sin embargo, tiene valor limitado para estimar el grado de encefalopatía en las primeras 24h de vida.

-RMN, ha demostrado ser muy fiable para demostrar la existencia de lesión estructural en el RNT con EHI, y tiene un alto valor predictivo del grado de lesión posterior, pero su sensibilidad es muy baja en las primeras 24h postanoxia y no es posible realizarla durante el tratamiento con hipotermia. [26]

- Ecografía, al igual que la RMN puede ser útil en la detección de alteraciones estructurales cerebrales, aunque raramente la EHI se asocia a ellas, y un hallazgo precoz de lesiones hipóxico-isquémicas traduciría un origen antenatal de la lesión. En caso de lesión no antenatal, permite establecer el curso evolutivo del daño cerebral hipóxico-isquémico durante los primeros días de vida, no en las primeras 24h.

- EEGa, la no recuperación del trazado de a las 24 h de vida en neonatos con EHI mantenidos en normotermia parece predecir una evolución desfavorable. Sin embargo, la hipotermia retrasa la recuperación del trazado de EEGa en neonatos asfícticos, demorando su capacidad predictiva precoz de pronóstico adverso a después de las 36-60 horas de vida [4] [19] [20] [24].

La mayoría de estudios realizados en neonatos con EHI en hipotermia se apoyan en el EEGa y otras pruebas, como la RMN o la ecografía, para valorar la gravedad de la EHI y su pronóstico, pero existen muy pocos estudios realizados con video-EEG multicanal. El mayor uso del aEEG se debe a su simplicidad, ya que su interpretación y aprendizaje son considerablemente más fáciles en comparación con los del EEG convencional, y además está disponible en la UCI a pie de cama registrando con solo dos canales y obteniendo resultados de forma automática. Sin embargo, en el aEEG, existe riesgo de sesgos en la interpretación de patrones, como por ejemplo al interpretar el patrón de brote supresión, que puede ser falsamente valorado como normal por artefactos que elevan el límite inferior del trazado por encima de los 5 uV. Además, el EEGa tiene limitaciones en neonatos sometidos a hipotermia, al demorarse su valor predictivo a después de las 36h de vida, al igual que la RMN o la ecografía cuyo valor pronóstico en las primeras 24h es limitado [5] [15] [18] [21] [25] [27].

Existen estudios que avalan al video-EEG como herramienta para el pronóstico en niños con EHI. Está disponible en mucho hospitales y es compatible con los protocolos de hipotermia, además permite la detección de crisis con o sin manifestaciones clínicas y diferenciarlas de los movimientos paroxísticos no epilépticos. No obstante, el número de estudios acerca del valor predictivo del video-EEG en recién nacidos con EHI es

escaso, y muchos de ellos son muy antiguos y no consideraban la hipotermia. Además, dichos estudios son muy dispares en cuanto a variables analizadas y las muestras muy pequeñas. No obstante, los resultados parecen ser satisfactorios, por ello es necesario realizar nuevos estudios que confirmen la validez pronóstica del video-EEG en la predicción de secuelas en niños con EHI tratados con hipotermia, y si es útil en las primeras 24 horas post-anoxia, a diferencia del EEGa [1][2][3][6][15] [19]

Encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal (EHI) y empleo de la hipotermia como tratamiento

Los antecedentes obstétricos que señalan riesgo de hipoxia-isquemia fetal son el deterioro de la monitorización cardiotocográfica fetal y/o pH patológico obtenido del cuero cabelludo del feto, evento hipóxico centinela (prolapso de cordón, desprendimiento de placenta, rotura uterina, exanguinación fetal), la existencia de distocia de parto o afectación materna (RCP, crisis epilépticas,...). Además, existen datos objetivos de afectación perinatal compatibles con situación de hipoxia-isquemia periparto: $\text{pH} \leq 7$ en la primera hora de vida (de cordón umbilical, arterial o venosa) o un déficit de bases $\geq 16 \text{mEq/L}$, Apgar ≤ 5 a los 5 minutos y reanimación con presión positiva intermitente requerida durante 10 o más minutos. [7] [24]

El proceso de lesión cerebral hipóxico-isquémica consta de 3 fases:

- 1- Fase primaria de la lesión: inmediata tras la agresión, tiene lugar un edema citotóxico grave debido a la despolarización celular hipóxica.
- 2- Fase latente: tras la reperusión, se da inicialmente una fase aparentemente «silenciosa, tranquila», con una actividad electroencefalográfica suprimida, expresión de una fase de hipoperfusión y consumo reducido de oxígeno cerebral durante el cual el edema citotóxico puede resolverse transitoriamente y se produce una recuperación parcial del metabolismo oxidativo del cerebro. Corresponde a la “ventana terapéutica”, período durante el cual el inicio de una intervención terapéutica puede aminorar la lesión cerebral. La duración de esta ventana terapéutica depende de numerosos factores, entre ellos, la gravedad de la agresión, y su duración no es mayor de 6-8 h. El final de la fase latente y el inicio de la fase de fallo energético secundario están marcados por el inicio de

una fase de hiperperfusión cerebral, que contrasta un fallo progresivo en el metabolismo oxidativo.

- 3- Fase secundaria, tardía o de fallo energético: se produce un déficit energético que conduce a un fracaso para mantener los gradientes iónicos transmembrana, la liberación de neuroaminoácidos al compartimento extracelular y a una serie de reacciones bioquímicas, celulares y moleculares en cascada que extienden y agravan el daño, y que conducen a la lesión del tejido nervioso en forma de infarto tisular, necrosis neuronal selectiva y apoptosis. Puede durar varios días. En modelos animales de agresión hipóxico-isquémica esta fase se caracteriza por la aparición de convulsiones.

La hipotermia debe iniciarse cuanto antes, durante la fase latente o al inicio de la fase secundaria, ya que prolonga el periodo de hipoperfusión tras la hipoxia-isquemia, disminuyendo el daño cerebral. La hipotermia iniciada entre 90 min y 6 h después de la reperfusión, y mantenida durante 48- 72 h tras la agresión hipóxico-isquémica, se asocia con mayor posibilidad de reducir el daño y favorecer la recuperación funcional. El efecto neuroprotector parece perderse cuando la hipotermia se inicia tras aparecer las convulsiones en la fase de deterioro secundario.

Los efectos beneficiosos de la hipotermia son: reducción del metabolismo cerebral, lo cual disminuye la formación de radicales libres de oxígeno, supresión de la muerte celular apoptótica (inhibe la actividad de la caspasa-3), de la reacción inflamatoria y, de la activación microglial. Además puede prolongar la duración de la ventana terapéutica y parece tener un efecto sinérgico con otras estrategias neuroprotectoras, como es la administración de antagonistas de los aminoácidos excitatorios. Por otro lado, disminuye la actividad epileptiforme en la fase latente precoz, asociada a pérdida neuronal extensa en estriado e hipocampo mediada por glutamato, y reduce la amplitud pero no la frecuencia de las crisis en la fase tardía de fallo energético secundario.

Desde el 2005 se han publicado varios ensayos clínicos que han evaluado el efecto de la hipotermia precoz moderada con reducción de la temperatura sistémica hasta 34.5 ± 0.5 °C para enfriamiento selectivo de cabeza, o 33.5 ± 0.5 °C para enfriamiento de cuerpo completo, iniciada antes de las 6 h de vida y mantenida durante 72 h, sobre la mortalidad y la discapacidad significativa en RN ≥ 35 -36 semanas con EHI moderada-

grave. Posteriormente debe iniciarse un recalentamiento lento, a razón de $\leq 0,5^{\circ}\text{C}$ a la hora. La eficacia y la seguridad de este tratamiento han sido ratificadas en distintos metanálisis independientes (nivel de evidencia 1A).

Actualmente se considera que esta terapia debe ser ofrecida en nuestro país a todos los niños con EHI moderada o grave.

Clínicamente la medida más utilizada para caracterizar la función neurológica en neonatos con EHI es el estadiaje de Sarnat (**tabla1**), que además se emplea para proporcionar información sobre el pronóstico del neonato. La EHI leve de acuerdo con la escala, suele resultar en una función neurológica normal, mientras que en la EHI grave, la tasa de mortalidad es del 75%, y el 80% de los supervivientes tienen secuelas neurológicas. Se recomienda realizar esta evaluación de forma seriada durante las 72h postanoxia. Este método tiene valor limitado para estimar el grado de encefalopatía en las primeras 24h de vida. [4] [9] [16]

	Estadio 1 (Leve)	Estadio 2 (Moderado)	Estadio 3 (Severo)
Nivel de conciencia	Hiperalerta	Letárgico/obnubilado	Estuporoso/coma
Actividad	Normal	Disminuida	Ausente
Control neuromuscular Tono muscular Postura Reflejos osteotendinosos	Normal Débil flexión distal Hiperactivo	Hipotonía leve Fuerte flexión distal Hiperactivo	Flacidez Intermitente descerebración Disminuido o ausente
Reflejos primarios Succión Moro Tono cuello	Débil Fuerte Leve	Débil o ausente Débil Fuerte	Ausente Ausente Ausente
Función autonómica Pupilas Frecuencia	Midriasis Taquicardia	Miosis Bradicardia	Variable Variable
Crisis	No	Frecuentes	Infrecuentes

Tabla 1. Clasificación de Sarnat de los estadios clínicos de la EHI.

Electroencefalografía

El electroencefalograma es el registro funcional, de la actividad bioeléctrica generada por la suma de los potenciales postsinápticos de las neuronas piramidales del córtex cerebral en tiempo real, medida en curvas de voltaje respecto a tiempo.

La monitorización video-EEG se define como el registro simultáneo de actividad eléctrica cerebral con EEG y fenómenos clínicos con imagen de video. La adquisición

de la imagen debe hacerse con una cámara en color, control remoto que debe permitir una buena resolución tanto de día como de noche. Se registrará de forma simultánea sonido con micrófono. La imagen debe incluir el cuerpo entero del paciente así como una imagen más ampliada de la cara del paciente. El almacenamiento de la información de video y EEG sincronizados, se realiza en formato digital. La transmisión de la información se hará por cable o por telemetría. El personal de enfermería será el encargado de la instalación del paciente, montaje de electrodos, registro de la monitorización con anotación de todos los eventos (incluidos fenómenos paroxísticos), así como comprobar el correcto funcionamiento de los equipos. Se aconseja que el paciente esté acompañado de una persona capaz de ayudar en la detección de fenómenos habituales en el paciente. El análisis EEG y semiológico se realizará por un electroencefalografista experto, responsable de la unidad y del informe final de la monitorización. [23][30]

Electroencefalografía en Neonatos

El electroencefalograma es una prueba no invasiva, obtenida mediante electrodos colocados en el cuero cabelludo, que no produce dolor y es bien tolerada por niños. En neonatos, lactantes y niños, es de gran ayuda, no solo por su contribución al diagnóstico sino también por su valor pronóstico que se incrementa significativamente al realizar exploraciones seriadas.

○ Indicaciones

Está indicada en neonatos para el estudio de la maduración cerebral, hipoxia y sufrimiento perinatal, así como para diferenciar crisis epilépticas de otros trastornos motores no epilépticos. Además, puede ser útil en procesos inflamatorios cerebrales, hemorragias, trastornos circulatorios, traumatismos craneoencefálicos, alteraciones metabólicas y endocrinológicas, tumores, malformaciones cerebrales e intoxicaciones. Permite evaluar el estado global del encéfalo, por lo que siempre debe hacerse referencia en el informe a la actividad de fondo y relacionar este parámetro con la edad del neonato.

- **Requisitos técnicos**

Previo a la realización del estudio video-EEG en neonatos es imprescindible conocer las características del embarazo y del parto (accidente perinatal, tiempo en anoxia, pHmetría, apgar), qué terapia se le está administrando en el momento de la prueba (medicación, hipotermia), edad gestacional al nacimiento y edad corregida en el momento del registro.

Se debe explorar la cabeza por si hubiera edemas subcutáneos (que pueden ser causa de asimetrías en la actividad de fondo), fontanela amplia, heridas cicatrices o grapas que pudieran coincidir con algún electrodo.

Se recomienda no movilizar al neonato en exceso e interferir lo menos posible en las atenciones que precise el niño. Si el paciente se encuentra en la incubadora, el registro de hacerse en el interior de la misma.

La duración del registro no debe ser inferior a 30 minutos, siendo las recomendaciones actuales de 40-45 minutos que permitan evaluar la variabilidad del trazado e incluir fases de sueño activo y un episodio completo de sueño tranquilo. El registro de un recién nacido dormido presenta pocos artefactos de movimiento. No se debe utilizar sedación para obtener sueño. En las exploraciones realizadas en UCI son frecuentes los artefactos inducidos por la red, perfusiones, respiradores e interferencias producidas por incubadoras. Por ello, es necesario disponer de equipos de registro dotados de adecuadas condiciones de seguridad y aislamiento.

- **Electrodos y gorros**

Se recomiendan electrodos de superficie de plata con forma de copa, que pueden fijarse al cuero cabelludo con gomas, pasta o colodión. Tienen en su vértice un pequeño agujero para la inyección de pasta conductora. En neonatos no se recomienda el colodión. No se deben emplear electrodos de aguja en neonatos. Otra opción es emplear gorros que tienen los electrodos de plata clorurada incorporados, distribuidos según el Sistema Internacional 10-20 y un agujero por el que se introduce la pasta conductora. Existen diferentes tamaños que se ajustan al perímetro craneal del paciente. No obstante, no son muy adecuados en estudios que requieren una exacta ubicación de los electrodos, ni en neonatos cuyo perímetro cefálico es reducido.

La colocación de electrodos sobre el cuero cabelludo se realiza siguiendo el Sistema Internacional 10-20 (**Figura 1**), denominado así porque las distancias entre los electrodos son el 10 o el 20% de las distancias totales medidas, bien en circunferencia, bien en línea recta anteroposterior o transversal. En el neonato suele utilizarse un número menor de electrodos (montaje alterno), una selección del sistema 10-20, debido al tamaño más pequeño de la cabeza. Deben seleccionarse como mínimo 11 electrodos (Fp1, Fp2, C3, Cz, C4, T3, T4, O1, O2, A1 y A2). El electrodo del vértice (Cz) debe trasladarse varios centímetros para evitar la proximidad a la fontanela. Si se debiera modificar la posición de un electrodo, ha de hacerse lo mismo y de forma simétrica con el electrodo homólogo contralateral. Se debe registrar además, respiración (mediante bandas torácicas o abdominales) y ritmo cardiaco (ECG), útiles en la detección de crisis subclínicas. También EMG submentoniano y los movimientos oculares (con electrodos cutáneos sobre el canto externo de cada ojo, y referidos a las orejas), útiles para caracterizar el sueño.

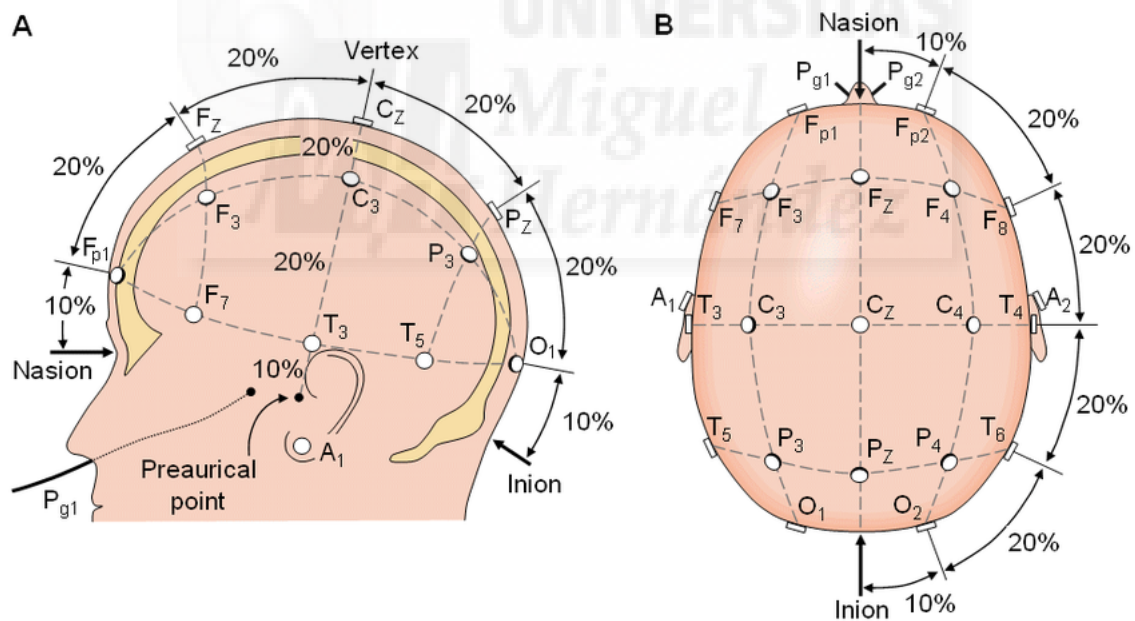


Figura 1. Sistema Internacional 10-20 para la colocación de electrodos de superficie (Sharbrough F. 1991)

○ Montajes

El electroencefalograma es una representación gráfica de diferencias de potencial registradas desde electrodos que recogen la actividad eléctrica. Esta representación consta de líneas que, a lo largo del tiempo, van marcando la diferencia de potencial

entre dos puntos. Cada línea es una derivación, y el grupo de derivaciones conforman el montaje. Se recomienda que cada equipo esté preparado con varios montajes para facilitar el reformateo y el cambio de montaje, y poder estudiar mejor la señal. Se dispone de montajes bipolares, en los que las distintas derivaciones corresponden a la diferencia entre dos electrodos, y los montajes referenciales o monopolares, en los que cada canal representa la diferencia entre un electrodo y el valoro común o referencia. La revisión debe realizarse con montajes bipolares, longitudinales y transversales, y referencial. [11] [22][29]

- **Electroencefalografía, EHI e hipotermia.**

Los cambios observados en el EEG durante las distintas fases de la EHI son una actividad de bajo voltaje durante la fase latente (hasta 6-8h post-anoxia), y en modelos animales se observó la aparición de convulsiones durante la fase de fallo energético.

En cuanto al momento de realizar los registros video-EEG y los hallazgos durante hipotermia, hay estudios que demuestran que la mayoría de hallazgos anormales en el video-EEG se detectan en los primeros 30 minutos (67%) o en las primeras 24h (23%) durante una monitorización continua video-EEG durante el protocolo de hipotermia. No se encontraron nuevos hallazgos entre las 24h y el inicio del recalentamiento. Entre las 24-72h de hipotermia, se observó una reducción significativa de la supresión en la actividad de fondo, en comparación con las primeras 24h.

EEG de amplitud integrada de 2 canales

El análisis espectral de frecuencias es un método en el que se realiza una monitorización continua de la función cerebral, registrada con solo dos electrodos frontales. Consiste en una cuantificación del EEG, para lo cual se emplea una herramienta matemática, la transformada rápida de Fourier, que permite pasar una señal, al dominio de la frecuencia. La densidad espectral de potencia (espectro de potencia) refleja el contenido de la señal o la distribución de la potencia de la señal sobre la frecuencia. En la representación del espectro de frecuencias, los componentes rítmicos se realzan, mientras que los transitorios, como puntas, se difuminan sobre el espectro y ya no son

reconocibles. De esto se deduce que es útil para la identificación de patrones alternantes cíclicos. Hellström-Westas estableció una clasificación del trazado de fondo del aEEG (**Tabla 2**), según patrones o voltaje, de gravedad creciente [17] [24] :

1. Continuo con voltaje normal (margen superior está por encima de 10 V y el inferior por encima de 5 V)
2. Discontinuo con voltaje normal (margen superior está por encima de 10 V pero el inferior por debajo de 5 V)
3. Brote-supresión (si el margen inferior están por debajo de 5 V y existen brotes con amplitud superior 25 V)
4. Continuo de bajo voltaje (si ambos los márgenes superior e inferior están por debajo de 10 V y 5 V, respectivamente)
5. Plano o isoelectrico (cuando ambos márgenes están por debajo de 5 mV)
6. Otros: convulsiones aisladas, convulsiones repetitivas o estatus epiléptico.

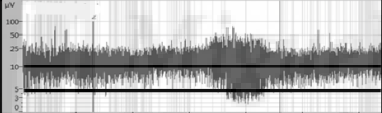
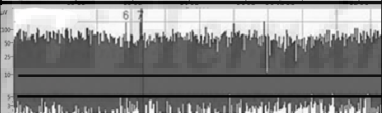
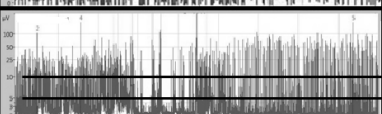

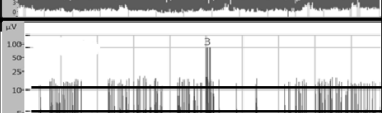
Voltage Classification Al Naqeeb et al., 1999	Pattern Classification Hellstrom-Westas et al., 2006		
Normal Lower amplitude margin > 5 μ Volt Upper amplitude margin > 10 μ Volt	Continuous voltage		Normal trace
Moderately Abnormal Lower amplitude margin \leq 5 μ Volt Upper amplitude margin > 10 μ Volt	Discontinuous voltage		Abnormal in the full-term but normal in the preterm newborn
	Burst suppression		Abnormal trace
Severely Abnormal Lower amplitude margin < 5 μ Volt Upper amplitude margin < 10 μ Volt	Low voltage		
	Flat trace		

Tabla 2. Patrones de aEEG, clasificación de Hellström-westas (Natalucci, 2014)

EEG de amplitud integrada, EHI e hipotermia

Numerosos estudios demuestran que la hipotermia retrasa la recuperación del trazado de EEGa en neonatos asfícticos, demorando su capacidad predictiva precoz de pronóstico adverso a después de las 36-60 h de vida. Por otro lado, en neonatos con EHI

mantenidos en normotermia la no recuperación del trazado de EEGa a las 24 h de vida sí parece predecir una evolución desfavorable. [15] [25] .

Estado actual de la cuestión

La mayoría de estudios que se han realizado en este campo, intentando validar la utilidad y el valor pronóstico del EEG en RNT con EHI tratados con hipotermia, han sido con aEEG, cuya interpretación de patrones no es siempre fiable y cuyo valor pronostico se ha demostrado no útil hasta las 36h de vida del RN con EHI en hipotermia. [5] [10] [12]

Está ampliamente demostrada la utilidad del video-EEG en la detección de crisis neonatales para el manejo de la EHI [1][3][5][6], sin embargo no existen a penas estudios sobre la capacidad del video-EEG para predecir las características clínicas y el grado de secuelas en estos pacientes, siendo además estudios previos a 2005 (año en el que se comenzó a emplear la hipotermia como tratamiento). Los escasos estudios realizados con video-EEG en RN con EHI tratados con hipotermia, son dispares en cuanto a las variables analizadas (algunos se centran en las anomalías en la actividad de fondo en el EEG, otros en la presencia de crisis o de patrones...). Estos estudios coinciden en que el EEG puede proporcionar información pronóstica en los primeros días de vida después de haber sufrido anoxia perinatal, y que la presencia de trazado discontinuo en la actividad de fondo en el EEG, y la presencia de actividad epileptiforme se asociaron con una evolución desfavorable. [2][7] [8] [13][14][15] [22] [26] [28]

En definitiva, los estudios video-EEG en RNT con EHI pueden ser una herramienta fiable, aplicable durante el tratamiento con hipotermia y que permita una pronta determinación del pronóstico en estos pacientes. Por todo ello, consideramos necesario realizar más estudios en este campo.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Con este estudio se pretende determinar si la utilización del video-EEG es útil (y en qué medida) para predecir la aparición de secuelas un año después, en neonatos que han

sufrido EHI moderada- grave. Además, se tratará de reevaluar que la hipotermia mejora la actividad bioeléctrica cerebral registrada en el video-EEG, comparar si los eventos clínicos identificados por el personal sanitario como crisis tienen correlación eléctrica en el Video-EEG y comparar los hallazgos de actividad bioeléctrica cerebral obtenidos con EEGa y con video-EEG multicanal.

Por tanto, la hipótesis de este trabajo es que existe una mayor incidencia de secuelas en neonatos con EHI en el seguimiento, cuando se detectan hallazgos patológicos en el registro de video-EEG.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Confirmar en nuestro medio (H.C.U. Virgen de la Arrixaca, Murcia), si existe relación y la fuerza de asociación entre los hallazgos obtenidos en el video-EEG (normal, actividad de fondo anormal, presencia de actividad intercrítica y/o actividad crítica) y las secuelas (muerte, parálisis cerebral, déficit cognitivo, crisis epilépticas, otros o sin secuelas) al año de vida de los neonatos con diagnóstico de EHI moderada-severa en protocolo de hipotermia. Así podremos valorar la utilidad del video-EEG como herramienta pronóstica en la predicción del desarrollo de secuelas y como apoyo en el manejo terapéutico y seguimiento de neonatos con EHI moderada-severa.

Objetivos secundarios

-Comprobar que la hipotermia mejora la actividad bioeléctrica cerebral registrada en el video-EEG, estudiando la relación entre los hallazgos obtenidos en el EEG y los distintos tiempos del protocolo de hipotermia en los que se han realizado las mediciones (basal y prerrecaentamiento)

- Comparar si los eventos clínicos identificados por el personal sanitario de la UCI neonatal como crisis, tienen realmente correlación eléctrica en el Video-EEG.

- Comparar los hallazgos de actividad bioeléctrica cerebral obtenidos con EEG de amplitud integrada de 2 canales y con video-EEG multicanal, para así valorar la rentabilidad aEEG frente al Video-EEG.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estamos ante un estudio observacional analítico de cohorte prospectivo (Prospective cohort study). Los pacientes son identificados en función de la presencia o ausencia de la presentación de un factor de riesgo, tener hallazgos patológicos en el estudio video-EEG, frente a no tenerlos. Realizamos un seguimiento durante un período de tiempo para observar la frecuencia de aparición del fenómeno que nos interesa, presentar secuelas al año de haber sufrido EHI.

Lugar

Estudio observacional analítico prospectivo que se realizará en pacientes hospitalizados en la UCI neonatal del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA).

Tiempo de ejecución

El tiempo de duración del estudio será de 27 meses, dos años para la recogida de datos y de 3 meses más para el análisis, elaboración de resultados e informe final.

Sujetos

Criterios de inclusión/selección de pacientes: Todos los RNT o casi a término (≥ 35 -36 semanas) ingresados en la UCI neonatal del HCUVA con EHI moderada-grave secundaria a anoxia, a los que se les realiza protocolo de hipotermia en las primeras 6 horas post-anoxia y video-EEG a en las primeras 24 horas tras inicio de hipotermia, y cuyos padres firmen el consentimiento informado para participar en el estudio.

Criterios de exclusión de pacientes:

- Cualquier paciente que no cumpla los criterios de inclusión previamente citados.

- Cuando exista patología materna o neonatal diferente a la EHI o prematuridad que pueda originar secuelas al año de vida (malformaciones congénitas graves, ecografías prenatales con lesiones estructurales intraútero, estado moribundo al ingreso,...).
- Cuando la calidad de la prueba sea insuficiente.

* Incluimos también a RN pretérmino con edad gestacional igual o superior a 35 semanas ya que a partir de esta edad es posible establecer la presencia de encefalopatía atribuible a hipoxia perinatal de forma independiente a los problemas relacionados con la prematuridad. En múltiples ensayos clínicos que han utilizado esta edad gestacional como punto de corte, no se ha apreciado una mayor incidencia de complicaciones asociadas a la hipotermia.

Tamaño de la muestra.

Pretendemos determinar el tamaño muestral de un estudio analítico en el que se realiza contraste de hipótesis, para ello desarrollamos un test de contraste de hipótesis por proporción.

Para el cálculo del tamaño muestral de nuestro estudio, conocemos:

- a) P1 y P2, que son la diferencia que esperamos encontrar en nuestra cohorte.

P1: es la proporción de pacientes que desarrolla el evento de interés de forma habitual. En nuestra cohorte, todos los RNT o casi a término (≥ 35 -36 semanas) ingresados en la UCI neonatal del HCUVA con EHI moderada-grave secundaria a anoxia que desarrollan secuelas. En un estudio (5) se realizó un seguimiento a un año a pacientes con EHI moderada-grave, obteniendo como resultado muerte o secuelas en el 47,8% de los casos.

P2: la proporción de pacientes que sería razonable clasificar para decir que el registro video-EEG es útil en nuestro caso: 90%.

- b) Al no haber a penas estudios realizados con video-EEG en este campo, no tenemos una idea aproximada de los parámetros de la variable que se estudia, por lo que utilizaremos el valor $p = 0,5$ (50%), valor que determina el tamaño muestral mayor.

c) Grado de significación a priori o p (probabilidad de cometer un error α). Se asume por convenio una probabilidad aceptable de error tipo I de 0,05 (5%). Nivel de confianza ($1 - \alpha$): 95%.

d) Poder estadístico ($1 - \beta$) (probabilidad de cometer un error β). La probabilidad de que la conclusión del estudio coincida con la verdad es igual a $1 - \beta$. Esta probabilidad se denomina potencia o poder estadístico del estudio y es la capacidad que tiene el estudio de encontrar diferencias cuando éstas existen. El valor para el riesgo β se establece con frecuencia en el 20%, o lo que es igual, se considera aceptable un poder estadístico del 80%.

e) La hipótesis de nuestro estudio es bilateral ya que valoramos si existe una relación, o no, entre hallazgos patológicos en video-EEG y la mayor incidencia de secuelas ($A=B$ vs $A \neq B$).

En nuestro estudio:

Hipótesis nula o H_0 : hallazgos patológicos en video-EEG NO se relacionan con mayor incidencia de secuelas

Hipótesis alternativa o H_1 : hallazgos patológicos en video-EEG se relacionan con mayor incidencia de secuelas

	H_0 cierto	H_1 cierta
Test H_0	No hay error (verdadero negativo)	Error de tipo II (β o falso negativo)
Test H_1	Error de tipo I (α o falso positivo)	No hay error (verdadero positivo)

Tabla 3. Errores en el contraste

α , es la probabilidad de observar que los hallazgos patológicos en video-EEG se relacionan con mayor incidencia de secuelas, cuando en realidad NO hay relación.

β , es la probabilidad de NO observar que los hallazgos patológicos en video-EEG se relacionan con mayor incidencia de secuelas, cuando en realidad sí hay relación.

La potencia de contraste o $1-\beta$, la probabilidad de que los hallazgos patológicos en video-EEG se relacionan con mayor incidencia de secuelas, cuando en realidad se relacionan.

Obtenemos un tamaño muestral de 17, con una muestra ajustada a las pérdidas de 20.

Evaluación neurofisiológica/ descripción de la técnica de registro video-EEG utilizada

El registro video-EEG se realiza con equipo Nihon Kohden de 64 canales. Los electrodos de superficie en scalp se colocan siguiendo el Sistema internacional 10-20. Se emplea un número menor de electrodos (montaje alterno), una selección del sistema 10-20 debido al tamaño más pequeño de la cabeza, colocando durante el montaje 11 electrodos (Fp1, Fp2, C3, Cz, C4, T3, T4, O1, O2, A1 y A2). Además se realiza también un registro electromiográfico, electrooculográfico, electrocardiográfico y de vídeo simultáneo. Seguimos las recomendaciones recogidas en las guías clínicas (SENEC, IFCN y ACNS), para más información acerca del procedimiento ver apartado “Electroencefalografía en neonatos” (páginas 6-8). La revisión se realiza con montajes bipolares, longitudinales, transversales y referencial. Los registros video-EEG son de 45 minutos de duración y se realizan en las primeras 24h post-anoxia y con protocolo de hipotermia iniciado (estudio basal), precalentamiento y en las primeras 24h del recalentamiento.

Variables a estudio

- Hallazgos en video-EEG normales o patológicos (actividad de fondo anormal, actividad intercrítica, actividad crítica)
- Evolución de hallazgos en video-EEG tras hipotermia (similar, favorable, desfavorable).
- Hallazgos en aEEG de 2 canales
- Secuelas presentes al año de sufrir hipoxia (muerte, parálisis cerebral, déficit cognitivo, crisis epilépticas, otros o sin secuelas).
- Eventos clínicos identificados por personal sanitario (críticos, no críticos)
- Prematuridad/ Edad

-Sexo

Recogida de datos

La inclusión de pacientes en la muestra se realiza en el momento del diagnóstico de EHI moderada-grave, cuando ingresados en la Unidad de cuidados intensivos neonatal del HCUVA.

Para la recogida de datos se realiza un primer registro video-EEG en las primeras 24 horas tras iniciar la hipotermia (video-EEG basal), que coinciden con las primeras 24 horas tras sufrir el evento hipóxico-isquémico aproximadamente, ya que el inicio del protocolo de hipotermia debe ser lo más precoz posible. Se realiza un segundo registro video-EEG durante el pre-recalentamiento, al finalizar el tiempo de hipotermia (a las 72 horas de haberla iniciado), y un tercer registro a las 24 horas postcalentamiento tras haber finalizado la hipotermia.

Simultáneamente a la recogida de datos de los registros video-EEG, se recogen también los hallazgos obtenidos en a-EEG e interrogamos al personal sanitario sobre la observación de eventos clínicos sugestivos de crisis epilépticas.

Para la recogida del resto de variables (prematuridad, sexo, secuelas) se dispone de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, en el sistema intranet del hospital.

Análisis de datos

En nuestro estudio, el objetivo principal es valorar si existe una mayor incidencia de secuelas en neonatos con EHI, cuando se detectan hallazgos patológicos en el registro de video-EEG, por lo que será lo primero que vamos a calcular. Par ello, establecemos una hipótesis de causalidad y riesgo, en la que la causalidad la es tener secuelas, y el riesgo, haber tenido hallazgos patológicos en el registro de video-EEG. Nuestro objetivo principal es cuantificar esta asociación entre factor de riesgo y causalidad, construyendo una razón entre la incidencia del fenómeno en los expuestos a la variable (I_e) y la incidencia del fenómeno en los no expuestos (I_o), es lo que se conoce como riesgo relativo (RR). Representamos los datos en una tabla contingencia (**Tabla 4**).

	Secuelas	Sanos	
Hallazgos patológicos en video-EEG (Ie)	a	b	a + b
Video-EEG normal (Io)	c	d	c + d
	a + c	b + d	a + b + c + d

Tabla 4. Cálculo del RR

Riesgo relativo: Incidencia en expuestos (Ie) /Incidencia en no expuestos (Io) =

$$a/(a+b) \div c/(c+d)$$

Además, para estudiar de forma más detallada la asociación entre los hallazgos en el registro de video-EEG y las secuelas, subdivimos dichas variables en subvariables. Así pues, la variable principal (hallazgos en video-EEG) se divide en EEG normal, actividad de fondo anormal, presencia de actividad intercrítica y/o actividad crítica, y la variable de causalidad se divide en muerte, parálisis cerebral, déficit cognitivo, crisis epilépticas, otros o sin secuelas. Para estudiar la relación entre dos variable cualitativas, en una población de distribución normal ($N > 20$), emplearemos el Test de Chi cuadrado. Para responder al resto de preguntas que nos planteamos en el estudio se realizará un análisis descriptivo de la muestra para el cálculo de medias, desviaciones estándar y varianza para variables cuantitativas, y las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas; así como la T-student para la comparación de las medias y la Chi cuadrado para la diferencia de proporciones.

Medición de variables de pronóstico

Por otro lado, queremos medir el valor pronóstico de los registros video-EEG e, la predicción de secuelas. Para ello, dividimos a los sujetos en dos grupos según la variable principal (hallazgos patológicos en el video-EEG o video-EEG normal) para calcular el valor predictivo positivo y negativo de la prueba, sensibilidad y especificidad y probabilidad de tener secuelas o de no tenerlas en cada uno de los casos (Tabla 5).

	Secuelas	Sanos	
Hallazgos patológicos en video-EEG	VP (verdaderos positivos)	FP (falsos positivos)	VP+FP
Video-EEG normal	FN (falsos negativos)	VN (verdaderos negativos)	FN+VN
total	VP+FN	FP+VN	N

Tabla 5.

Valor pronóstico:

$$VPP = VP / VP + FP$$

$$VPN = VN / FN + VN$$

Siendo VPP el valor predictivo positivo y VPN, el valor predictivo negativo.

Sensibilidad y especificidad:

$$S = VP / FN + VP$$

$$E = VN / FP + VN$$

Probabilidad de tener secuelas:

$$P1 = VP / VP + FP$$

$$P2 = FN / FN + VN$$

Probabilidad de no tener secuelas:

$$P3 = FP / VP + FP$$

$$P4 = VN / FN + VN$$

Siendo p1 la probabilidad de tener secuelas al encontrar hallazgos patológicos en el video-EEG, p2 la probabilidad de tener secuelas teniendo un registro video-EEG normal, p3 la probabilidad de no tener secuelas encontrando hallazgos patológicos en el video-EEG y p4 la probabilidad de no tener secuelas siendo el registro de video-EEG normal.

Potenciales confusores

Hemos eliminado de la muestra, al establecer los criterios de selección, potenciales factores de confusión como la prematuridad u otras causas diferentes a la hipoxia-isquemia que pudieran justificar la aparición de secuelas (malformaciones congénitas

graves, ecografías prenatales con lesiones estructurales intraútero, estado moribundo al ingreso,...). No obstante, analizaremos la distribución de posibles factores de confusión, como la edad (en el momento del nacimiento, en semanas), o el sexo.

Manejo de las pérdidas durante el seguimiento

La aparición de pérdidas durante el seguimiento es un gran problema, ya que disminuye el poder estadístico del estudio y, además, introduce sesgos a la hora de analizar e interpretar los resultados. Las razones para la ausencia de datos pueden ser diversas: fallos en los instrumentos de medida, registro video-EEG imperfecto,.. En nuestro caso, el deceso se considera un outcome. Se adoptarán estrategias para minimizar las pérdidas, empleando técnicas de imputación con el fin de no desperdiciar la información de los pacientes perdidos, mediante análisis multivariante.

Dificultades y limitaciones

Se requiere la cooperación de los médicos de UCI-neonatal que realizarán una petición de video-EEG para cada paciente con EHI moderada-grave, al menos en las primeras 24h de haber iniciado el protocolo de hipotermia. Se requiere un equipo de neurofisiología (médico y técnico) dispuesto a realizar estudio video-EEG a neonatos con EHI en las primeras 24h posthipotermia (incluyendo fin de semana y festivos). Además de la dificultad para establecer, en las primeras horas de vida, la presencia y gravedad de la EHI, particularmente en aquellos casos moderados que no convulsionan y no están en coma, para una rápida inclusión (<6h) en el programa de hipotermia terapéutica.

Además, se dan las limitaciones propias de un estudio de cohortes, como que la muestra debe ser elevada, existe posibilidad de pérdida de pacientes (posibilidad de sesgo de desgaste) y se pueden introducir cambios en los métodos y criterios diagnósticos a lo largo de su desarrollo.

PLAN DE TRABAJO

Etapas del desarrollo del proyecto

- 1) Marzo-Agosto 2018 (6 meses) : Inicio del proyecto. Elaboración del protocolo de investigación. Diseño del estudio.
- 2) Septiembre-Diciembre 2018 (4 meses) : Aprobación del proyecto por parte del comité de ética e investigación clínica (CEIC) del HCUVA.
- 3) Enero 2019-Diciembre 2020 (24 meses): Recogida de datos.
 - 3.1 Enero-Diciembre 2019
 - a. Elaboración de base de datos.
 - b. Inclusión de pacientes en estudio, recogida de variables clínicas e introducción en la base de datos.
 - c. Realización e interpretación de video-EEG multicanal de los pacientes incluidos en el estudio.
 - 3.2 Enero-Diciembre 2020
 - a. Recogida de la variable “aparición de secuelas al año de haber sufrido hipoxia”
- 4) Enero- Marzo 2021 (3 meses): Análisis de datos e interpretación de resultados.
- 5) Presentación de resultados:
 - a. Octubre 2021: Presentación de los resultados en congresos de la Sociedad Española de Neurofisiología Clínica
 - b. Fecha por determinar: Elaboración de Tesis doctoral

[ver ANEXO 1, Cronograma]

Distribución de las tareas del equipo investigador

El equipo investigador está compuesto por dos personas: Dra. Martínez Puerto (investigadora principal), y Dra. D. De San Nicolás (investigador clínico), médico interno residente y facultativo especialista en Neurofisiología Clínica respectivamente, del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, con experiencia suficiente para la valoración e interpretación de registros de video-EEG, así como para el análisis posterior de los datos recogidos.

Investigadora principal: Dra. A. M. Martínez Puerto, se encargará del muestreo de pacientes, recogida y elaboración de la base de datos, interpretación de los registros video-EEG y posterior análisis, así como de la elaboración de manuscritos para presentarlos en forma de comunicaciones orales a congresos, o posible tesis doctoral.

Investigador clínico: Dra. D. De San Nicolás Davinia, principal colaboradora del estudio para la interpretación de registros de video-EEG. También colabora en la recogida de datos y de su inclusión en la base de datos, así como en la elaboración de una posible tesis doctoral.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se desarrollará teniendo en cuenta los principios éticos básicos, de acuerdo a las normas de buena práctica clínica, tal y como se describe en la Declaración de Helsinki, que establece los principios éticos para que las investigaciones médicas en seres humanos no suponga ningún riesgo para el paciente. Al tratarse de un estudio observacional en el que únicamente se recogen datos clínicos y de los registros video-EEG, y en el que no se realizará ningún tipo de intervención en los pacientes distinta a la habitual de la práctica clínica, la investigación no supone ningún riesgo para los sujetos. En todo momento se salvaguardará la confidencialidad de los datos recogidos, y no se publicará ningún dato de carácter personal.

El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el estudio se ajustará a lo dispuesto en la Ley de protección de datos, Ley Orgánica 15/1999.

Ley 41/2002, de autonomía del paciente, en el artículo 8, establece que “Todo paciente o usuario tiene derecho a ser advertido sobre la posibilidad de utilizar los procedimientos de pronóstico, diagnóstico y terapéuticos que se le apliquen en un proyecto docente o de investigación, que en ningún caso podrá comportar riesgo adicional para su salud”. Los pacientes de nuestro estudio son menores de edad, por lo que la persona capaz a la que corresponde tomar la decisión de aceptar la inclusión en el estudio, son los padres, tal y como se recoge en el artículo 3 RD 1090/2015. A ellos se les informará sobre la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgo del proceso, tras lo cuál se les dará una hoja de información para el sujeto y el documento de consentimiento, como se recoge en el artículo 4 de este RD.

En este estudio en particular, se trata de un estudio observacional prospectivo de tipo No-EPA (estudios en los que el factor de exposición fundamental investigado no es un medicamento), y tampoco cumple criterios de estudio observacional con productos sanitarios (directiva 93/42/CEE y modificación del RD 1591/2009, no se requiere autorización del CEIC.

No obstante se solicitará la aprobación del proyecto por parte del comité de ética e investigación clínica (CEIC) del HCUVA mediante el envío del protocolo de investigación donde se describa el proyecto y método del estudio para su consideración, comentario, consejo y aprobación.

MARCO ESTRATÉGICO. UTILIDAD Y APLICABILIDAD PRÁCTICA

Se espera que la realización de este estudio nos ayude a determinar el pronóstico de la EHI en RN ≥ 36 semanas, tratados con hipotermia, en nuestro medio, valorando la posibilidad de elaborar mejores protocolos y, si se considera necesario, incluir el registro video-EEG como herramienta en la determinación inicial del pronóstico y seguimiento de estos pacientes.

CONFLICTOS DE INTERÉS

No existen conflictos de interés.

MEDIOS DISPONIBLES PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO. PRESUPUESTO.

Para la realización de este estudio disponemos de los siguientes recursos:

- Materiales: Equipo de video-EEG (Nihon Kohden de 64 canales) con registro de video simultáneo, electrodos de registro de superficie en scalp, de registro electromiográfico, electrooculográfico y electrocardiográfico, ordenador con programa SPSS para análisis estadístico, acceso a intranet del HCUVA (programa Selene y de UCI) y a las historias clínicas en papel para la recogida de datos de los pacientes.

- Humanos: personal facultativo especialista en Neurofisiología Clínica para interpretar los registros de video-EEG, y recogida de datos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio, así como para su inclusión en bases de datos, análisis, comunicación y posterior publicación. Personal de enfermería y auxiliares de enfermería que realizar el montaje con electrodos sobre el cuero cabelludo de los pacientes y con electrodos de electromiografía, para la realización de la prueba. Personal facultativo especialista en Neonatología, que detectan los pacientes candidatos a ingresar en el estudio (RNT con EHI moderada-grave), inicia la puesta en marcha del protocolo de hipotermia y solicitan la realización de las pruebas video-EEG.

Este estudio no requiere financiación pues los investigadores realizan el trabajo sin coste alguno. El coste final es de 0 euros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ameena R, Espinoza L, Vayalthrikkovil S, Buchhalter J, Irvine L, Bello-espinoza L, et al. Pediatric Neurology Implementation of a Neurocritical Care Program : Improved Seizure Detection and Decreased Antiseizure Medication at Discharge in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr Neurol* [Internet]. Elsevier Inc; 2018;64(2016):38–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.07.007>
2. Amorim E, Rittenberger JC, Zheng JJ, Westover MB, Baldwin ME, Callaway CW. Continuous EEG monitoring enhances multimodal outcome prediction in hypoxic–ischemic brain injury. *Resuscitation* [Internet]. European Resuscitation Council, American Heart Association, Inc., and International Liaison Committee on Resuscitation. Published by Elsevier Ireland Ltd; 2018;109(2016):121–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.08.012>
3. Bashir RA, Espinoza L, Vayalthrikkovil S. Implementation of a Neurocritical Care Program : Improved Seizure Detection and Decreased Antiseizure Medication at Discharge in Neonates With Hypoxic- Ischemic Encephalopathy. *Pediatric Neurology*. 2016;64; 38 – 43.
4. Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F. Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. *An Pediatr*. 2011;75(5).
5. Boylan GB, Kharoshankaya L, Wusthoff CJ. Seizures and hypothermia: Importance of electroencephalographic monitoring and considerations for treatment. Vol. 20, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2015. p. 103–8.

6. Coleman MB, Glass P, Brown J, Kadom N, Tsuchida T, Scafidi J, et al. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: electrographic seizures and magnetic resonance imaging evidence of injury. *J Pediatr* [Internet]. 2013;89(9):465–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23452588><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787090>
7. Dios JG De, Benavent MM, Azanza VI, Olmedo CP. Valoración de los estudios electrofisiológicos en el seguimiento de los niños con antecedentes de asfixia perinatal. *Anales Españoles de Pediatría*. 1997;46:597–602.
8. Selton D., André M. Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy in Full-Term Newborns. Value of Neonatal Electroencephalography. *Neuropediatrics*. 1997;28(1997): 276–80.
9. García-Alix A, Martínez M. Neuroprotección mediante hipotermia moderada en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. *An Pediatr Contin*. 2005;3(6):357–60.
10. Guidotti I, Lugli L, Guerra MP, Ori L, Gallo C, Cavalleri F, et al. Hypothermia reduces seizure burden and improves neurological outcome in severe hypoxic–ischemic encephalopathy: an observational study. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58(12):1235–41.
11. Kuratani J, Pearl PL, Sullivan L, Riel-Romero RMS, Cheek J, Stecker M, et al. Minimum technical standards for pediatric electroencephalography. American Clinical Neurophysiology Society Guideline . *J Clin Neurophysiol* [Internet].

2016;33(4):320–3. Available from:

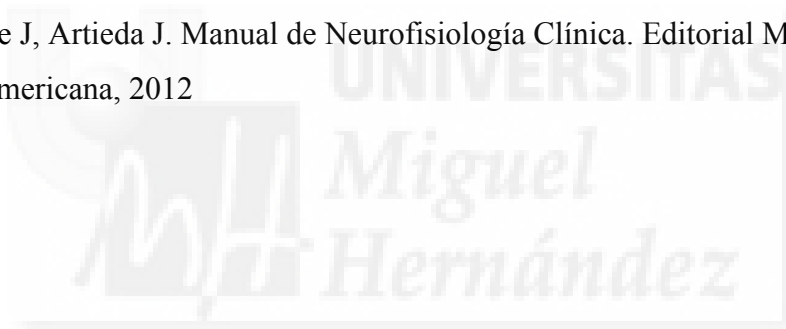
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0004691-201608000-00007>

12. Liu X, Jary S, Cowan F, Thoresen M. Reduced infancy and childhood epilepsy following hypothermia-treated neonatal encephalopathy. *Epilepsia*. 2017;58(11):1902–11.
13. Mahfooz N, Weinstock A, Afzal B, Noor M, Lowy DV, Farooq O, et al. Optimal Duration of Continuous Video-Electroencephalography in Term Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Therapeutic Hypothermia. *J Child Neurol*. 2017;32(6):522–7.
14. Mandel R, Martinot A, Delepouille F, Lamblin MD, Laureau E, Vallee L, et al. Prediction of outcome after hypoxic-ischemic encephalopathy: A prospective clinical and electrophysiologic study. *J Pediatr*. 2002;141(1):45–50.
15. Mariani E, Scelsa B, Pogliani L, Introvini P, Lista G. Prognostic Value of Electroencephalograms in Asphyxiated Newborns Treated With Hypothermia. *Pediatr Neurol*. 2008;39(5):317–24.
16. Martínez-Biarge M, Blanco D, García-Alix A, Salas S, Neonatología G de trabajo de H de la SE de. Seguimiento de los recién nacidos con encefalopatía. *An pediatría*. 2014;81(52):e1–13.

17. Natalucci G. The amplitude-integrated EEG (aEEG) in the early prediction of outcome in the very preterm newborn. Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich [Internet]. 2014. Available from: <https://doi.org/10.5167/uzh-108335>
18. Novoa P JM, Marcela Milad A, Jorge Fabres B, Fasce C JA, Toso M PA, Manuel Arriaza O, et al. Consenso sobre manejo integral del neonato con encefalopatía hipóxico isquémica consensus. Rev Chil Pediatr. 2012;83(5):492–501.
19. Obeid R, Sogawa Y, Gedela S, Naik M, Lee V, Telesco R, et al. The Correlation Between a Short-term Conventional Electroencephalography in the First Day of Life and Brain Magnetic Resonance Imaging in Newborns Undergoing Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Pediatr Neurol [Internet]. Elsevier Inc; 2017;67(2017):91–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.10.020>
20. Pérez MAF, Navero JLP, Rosa II De, Acosta ML, Jabalquinto MJV, Santamaría EU. Coma hipóxico-isquémico en niños. Factores relacionados con su pronóstico. An Pediatr. 2017;86(1):11–9.
21. Shah DK, Wusthoff CJ, Clarke P, Wyatt JS, Ramaiah SM, Dias RJ, et al. Electrographic seizures are associated with brain injury in newborns undergoing therapeutic hypothermia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014;99(3).
22. Sinclair DB, Campbell M, Byrne P, Prasertsom W, Robertson CM. EEG and long-term outcome of term infants with neonatal hypoxic-ischemic

- encephalopathy. Clin Neurophysiol [Internet]. 1999;110(4):655–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10378734>
23. Sinha SR, Sullivan L, Sabau D, San-Juan D, Dombrowski KE, Halford JJ, et al. American Clinical Neurophysiology Society Guideline: Minimum Technical Requirements for Performing Clinical Electroencephalography. J Clin Neurophysiol. 2016;33(4):303–7.
24. Tenorio V, Alarcón A, García-Alix A, Arca G, Camprubí M, Agut T, et al. Hipotermia cerebral moderada en la encefalopatía hipóxico-isquémica. Experiencia en el primer año de su puesta en marcha. An Pediatr. 2012;77(2):88–97.
25. Tsuchida T, Massaro A, Cristante C, du Plessis A. Does relative or absolute EEG power have prognostic value in HIE setting? [Internet]. Vol. 128, Clinical Neurophysiology. International Federation of Clinical Neurophysiology; 2017. p. 14–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.094>
26. Weeke LC, Boylan GB, Pressler RM, Hallberg B, Blennow M, Toet MC, et al. Role of EEG background activity, seizure burden and MRI in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia. Eur J Paediatr Neurol. 2016;20(6):855–64.
27. Wietstock SO, Bonifacio SL, Mcculloch CE, Glass HC, Francisco S, Francisco S, et al. Neonatal neurocritical care service is associated with decreased

- administration of seizure medication. *J Child Neurol*. 2015 August ; 30(9): 1135–1141.
28. van Lieshout HB, Jacobs JW, Rotteveel JJ et al. The prognostic value of the EEG in asphyxiated newborns. *Acta Neurologica Scandinavica* 1995; 91(3): 203-7.
29. F. Villanueva Gómez, C. Valles Antuña. Electroencefalografía en neonatos, lactantes y niños. *SENEFC*. 2013; 3: 31-41.
30. Iriarte J, Artieda J. *Manual de Neurofisiología Clínica*. Editorial Medica Panamericana, 2012



ANEXO 1. CRONOGRAMA DEL PLAN DE TRABAJO.

Actividades	2018			2019			2020			2021			
	Mr	Ab	My	Jun	Jl	Ag	Sp	Oc	Nv	Dc	En	Fb	Mr
Inicio del proyecto. Elaboración del protocolo de investigación. Diseño del estudio.													
Aprobación del proyecto por parte del comité de ética e investigación clínica (CEIC) del HCUVA													
Recogida de datos	Elaboración de base de datos. Inclusión de pacientes en el estudio y recogida de variables clínicas			Elaboración de base de datos. Inclusión de pacientes en el estudio y recogida de variables clínicas			Elaboración de base de datos. Inclusión de pacientes en el estudio y recogida de variables clínicas			Elaboración de base de datos. Inclusión de pacientes en el estudio y recogida de variables clínicas			
	Realización e interpretación de video-EEG multicanal de los pacientes incluidos en el estudio			Realización e interpretación de video-EEG multicanal de los pacientes incluidos en el estudio			Realización e interpretación de video-EEG multicanal de los pacientes incluidos en el estudio			Realización e interpretación de video-EEG multicanal de los pacientes incluidos en el estudio			
Análisis de datos e interpretación de resultados	Recogida de la variable "aparición de secuelas al año de haber sufrido hipoxia"			Recogida de la variable "aparición de secuelas al año de haber sufrido hipoxia"			Recogida de la variable "aparición de secuelas al año de haber sufrido hipoxia"			Recogida de la variable "aparición de secuelas al año de haber sufrido hipoxia"			
	Análisis de datos e interpretación de resultados			Análisis de datos e interpretación de resultados			Análisis de datos e interpretación de resultados			Análisis de datos e interpretación de resultados			