

## **El valor pronóstico de la resonancia magnética por difusión en recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica**

**Tipo:** Comunicación Oral

**Autores:** Eva-Marie Heursen \*, Amaya Zuazo Ojeda, Isabel Benavente Fernández, Simón Lubián López

### **Objetivos**

Una de las causas más frecuentes de parálisis cerebral durante la infancia es la encefalopatía debido a eventos hipóxicos durante el parto. La hipotermia terapéutica es el tratamiento estándar en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) severa o moderada en la mayoría de los países con alto nivel socio-económico. No obstante, a pesar de la hipotermia terapéutica un 30-70% de los neonatos con EHI moderada o severa fallecen o sobreviven con alteraciones neurológicas importantes.

Una estimación temprana y precisa del pronóstico de niños con EHI es importante para el manejo clínico, la consolación de padres y también en el ámbito de ensayos clínicos para nuevos tratamientos neuroprotectores y fármacos antiepilépticos. La evaluación clínica es muchas veces inadecuada para establecer un pronóstico adecuado.

La resonancia magnética ponderada en la difusión (DWI) es altamente sensible para la detección de áreas isquémicas en el cerebro. A partir de pocas horas después del evento isquémico se puede observar una alteración de la difusión en las áreas afectadas presentándose como valores del mapa del coeficiente de difusión (ADC) bajos. Estos hallazgos son más obvios durante el día 4 después del evento. Pasado una semana habrá una pseudonormalización de los valores de ADC. Por eso es importante elegir el momento adecuado de la realización de la prueba.

El objetivo de este estudio era la determinación del valor pronóstico de la DWI temprana (RM de difusión realizada durante el día 4-6 de vida) en neonatos a término que habían sufrido un daño hipóxico-isquémico durante el parto, todos ellos tratados con hipotermia terapéutica. Para ello, investigamos la correlación entre los valores del ADC en áreas cerebrales estandarizadas – independiente de la presencia de restricción en las imágenes de difusión – y la severidad de la encefalopatía así como el desarrollo neurológico después de dos años en estos niños.

### **Material y métodos**

Desde mayo de 2009 hasta junio de 2013 117 recién nacidos a término con EHI ingresaron en la UCI

neonatal del Hospital Universitario Puerta del Mar y fueron sometidos a hipotermia terapéutica (enfriamiento del cuerpo a una temperatura rectal de 33.5 °C durante 72 horas). Todos los pacientes cumplieron los criterios de inclusión para hipotermia terapéutica y mostraron signos clínicos de encefalopatía moderada o severa: Hipotonía, reflejos anómalos, succión débil o convulsiones.

En todos ellos se realizó una RM craneal incluyendo DWI. Las imágenes se obtuvieron en una resonancia magnética de 1,5 Tesla (Siemens Symphony, Siemens Medical Systems Erlangen, Germany). No era necesario el uso de sedación durante el procedimiento porque los neonatos eran envueltos en un colchón de vacío y provistos con protección auditiva (Fig.1).

El protocolo incluyó secuencias axiales turbo spin echo T2 (T2W TSE con TR/TE 4180/98) y DWI en cortes axiales, que se realizó mediante secuencias echoplanar (TR/TE 2200/90) con un valor de b de 1000. El mapa del coeficiente aparente de difusión (ADC-map) se calculó a base de las imágenes de b0 y b1000. Los valores del ADC se midieron posicionando un ROI (región de interés) circular de 1 cm<sup>2</sup> de forma bilateral en los tálamos (núcleos ventrolaterales), la sustancia blanca frontal y parietal, el centro semioval y el cerebelo, así como un ROI irregular más pequeño en el brazo posterior de la cápsula interna (Fig. 2). Otro ROI de 1 cm<sup>2</sup> se posicionó en el centro del tronco, en un corte axial a través de los pedúnculos cerebelosos.

Debido a la deformación de las imágenes durante la adquisición de la difusión, los ROIs se identificaron primero en las imágenes originales en T2 y posteriormente se combinaron con las imágenes de b0 de la DWI, que se pueden considerar como una secuencia rápida echoplanar ponderada en T2 y con el mapa de ADC (Fig. 3).

La medición de los ADC se realizó por dos radiólogos independientes experimentados en neurorradiología pediátrica. La graduación de la encefalopatía se ejecutó de forma retrospectiva según los criterios de Sanart y Sanart. La evaluación del desarrollo neurológico se realizó a los 24 meses de edad a base del Índice de desarrollo mental de las escalas de Bayley para el desarrollo de niños y lactantes, clasificándose el resultado como “normal” o “anómalo” (puntuación anómala o muerte).

Incluimos 54 pacientes con EHI leve, moderada o severa (leve n=22, moderada n=20 y severa n=12) en el análisis estadístico final, excluyendo DWI realizada antes o después del día 4-6 de vida, con un seguimiento completo a los 24 meses de 52 de los pacientes (normal n=41 y anómalo n=11).

Un test t de Student no apareado o test de U de Mann y Whitney se aplicó para los resultados de cada ROI para comparar los valores del ADC en pacientes con un seguimiento favorable respecto a anómalo y con el grado de encefalopatía. Los valores del ADC del lado izquierdo y derecho se juntaron para cada área de ADC tras haberse asegurado de que la diferencia entre cada lado era no significativa (test t de Student apareado y test de rangos de Wilcoxon) (Fig. 4). Los valores P < 0.5 se consideraron significativos.

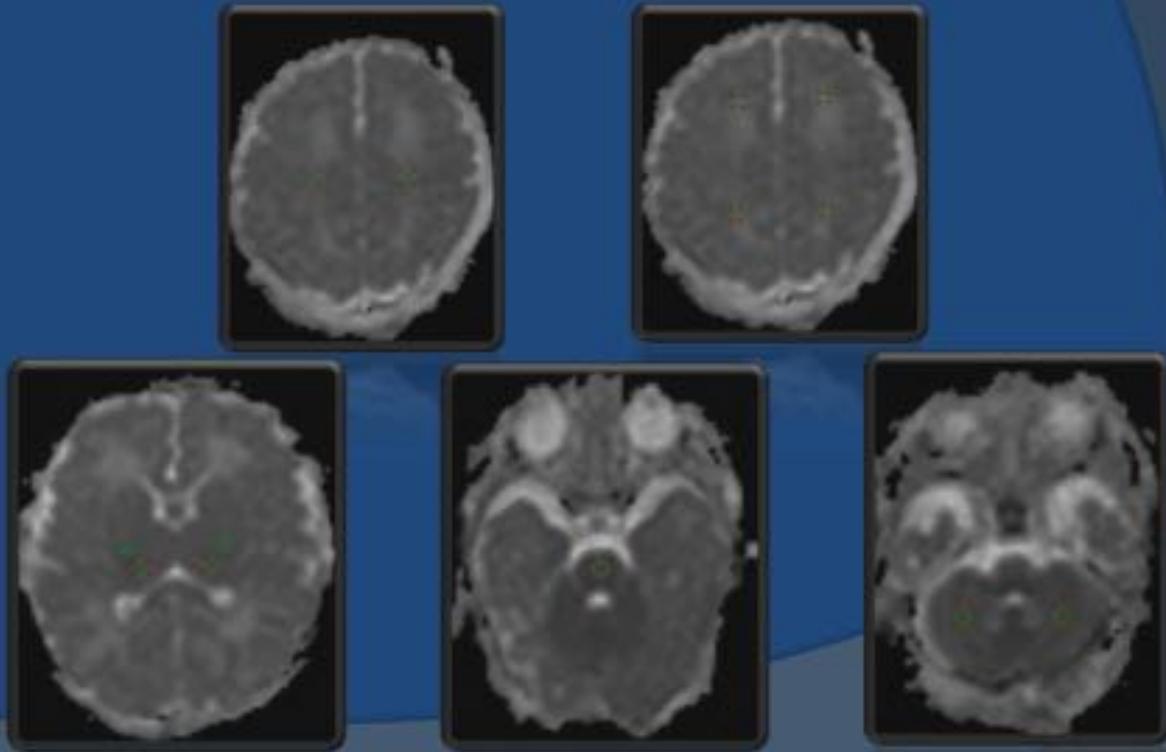
### **Imágenes en esta sección:**

Adquisición de las imágenes en una resonancia de 1,5 T usando protección auditiva y un colchón de vacío.



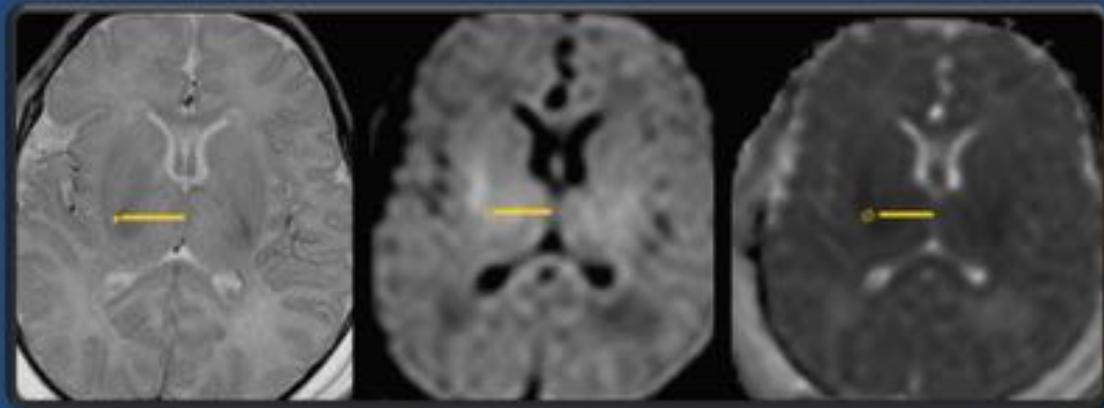
**Fig. 1:** Adquisición de las imágenes

## Posicionamiento de los ROIs en el mapa del ADC



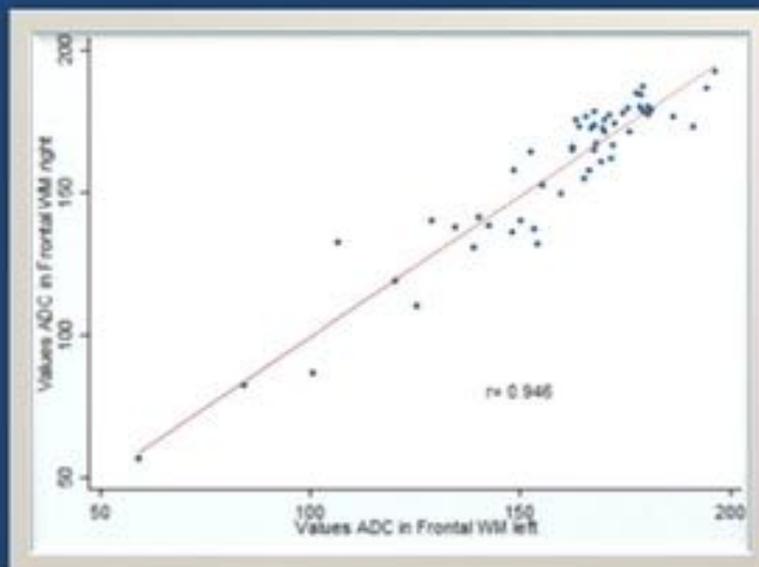
**Fig. 2:** Posicionamiento de los ROIs en el mapa del ADC

Posicionamiento de los ROIs para medir los ADC  
– ajustando las regiones anatómicas con las  
imágenes en T2W y con la difusión en b0



**Fig. 3:** Posicionamiento de los ROIs para medir los ADC – ajustando las regiones anatómicas con las imágenes en T2W y con la difusión en b0

## Correlación de los valores del ADC medidas en la sustancia blanca frontal izquierda y derecha



**Fig. 4:** Correlación de los valores del ADC medidas en la sustancia blanca frontal izquierda y derecha

### Resultados

En general, los ADC en el centro semioval, la sustancia blanca frontal y parietal, el brazo posterior de la cápsula interna, cerebelo y tálamo eran más bajo en pacientes con mal pronóstico comparado con pacientes con buen pronóstico (Fig. 5).

Hallazgos similares observamos comparando los valores del ADC en relación con la severidad de la encefalopatía entre un grado de encefalopatía leve y severa (Fig. 6).

En el brazo posterior de la cápsula interna, tálamo, sustancia blanca frontal y parietal así como en el centro semioval encontramos una diferencia significativa entre los valores del ADC en pacientes con EHI severa comparado con EHI leve/moderada ( $p = 0.0003-0.032$ ) (Fig.7-11). No encontramos diferencia entre valores del ADC en encefalopatía moderada comparada con la severa.

Los valores del ADC en el brazo posterior de la capsula interna, sustancia blanca frontal y parietal, tálamo y centro semioval eran más bajo de forma estadísticamente significativa en pacientes con un resultado anómalo que en pacientes con un estadio neurológico normal durante el seguimiento ( $p = 0.001- 0.007$ ) (Fig. 12-16).

Imágenes en esta sección:

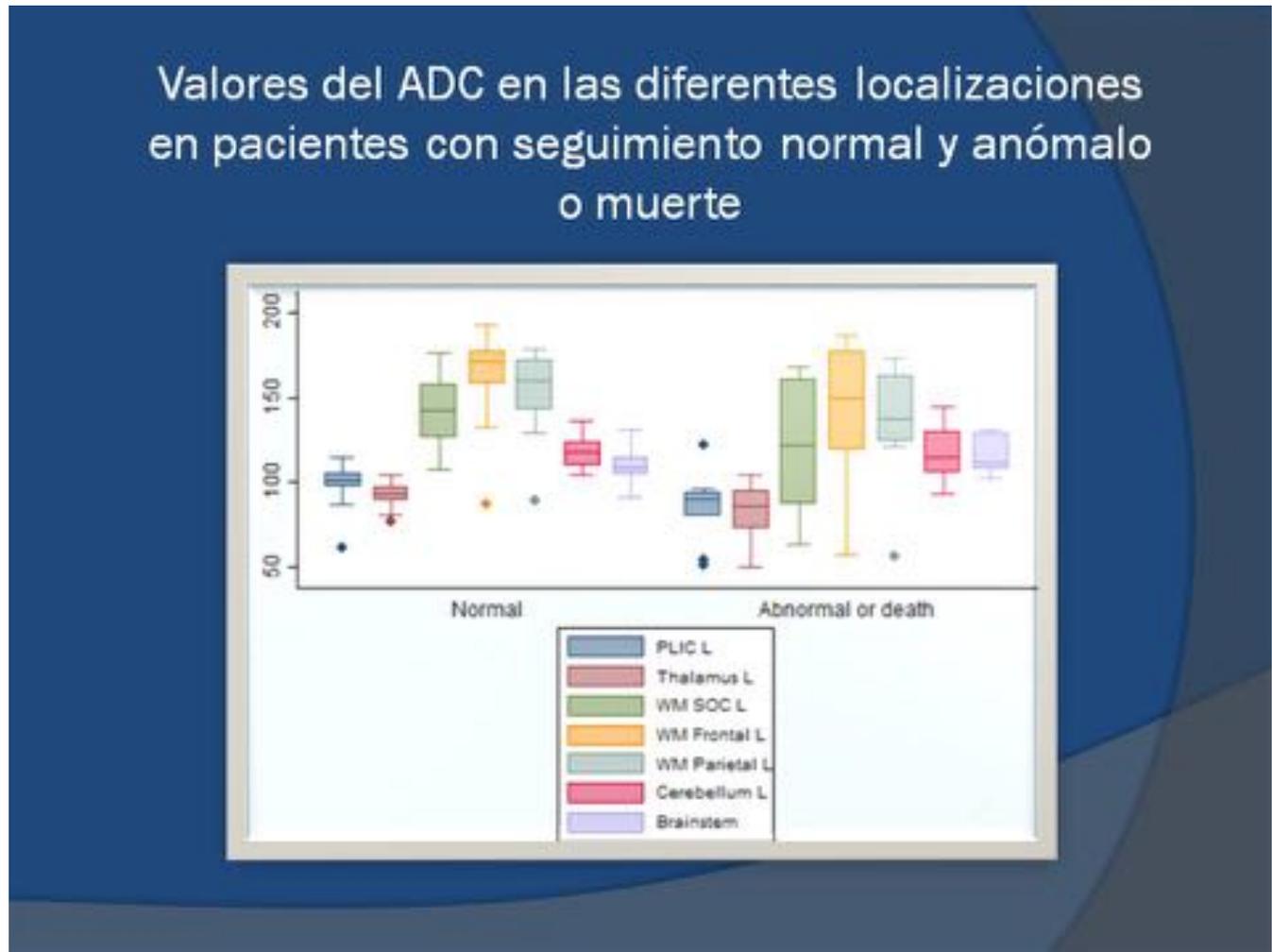
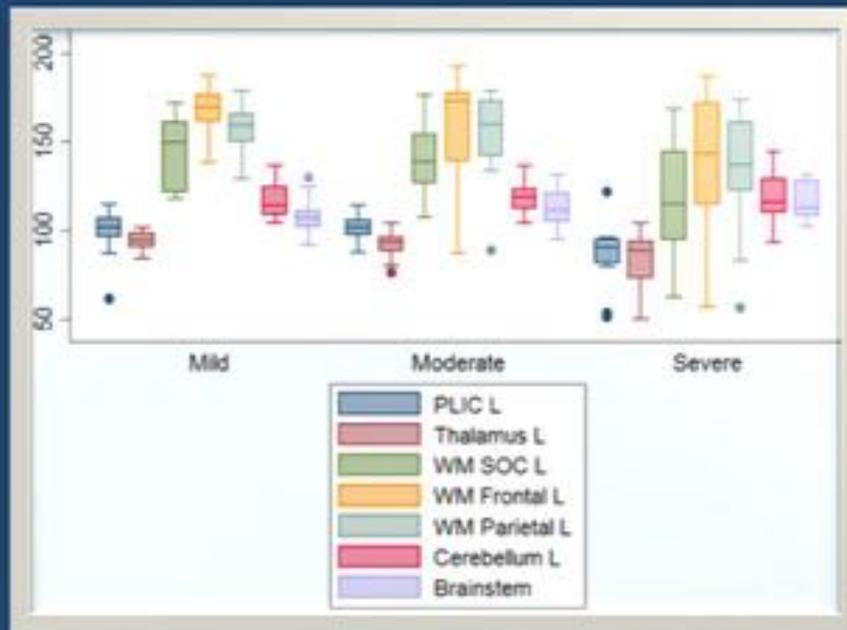


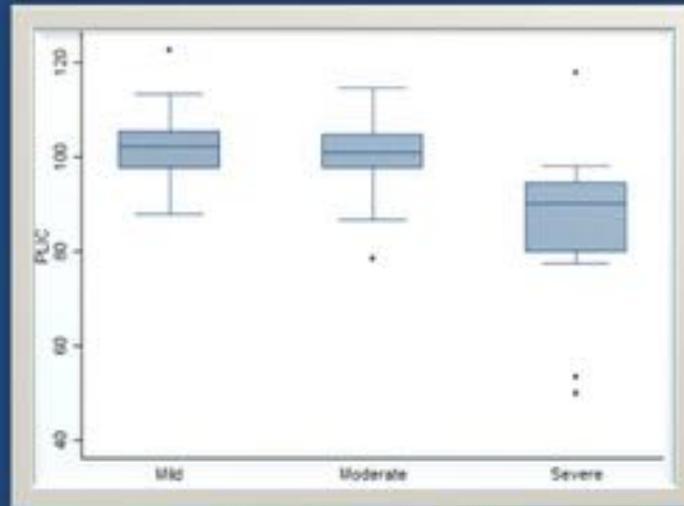
Fig. 5: Valores del ADC en las distintas localizaciones en encefalopatía leve, moderada o severa

## Valores del ADC en las distintas localizaciones en encefalopatía leve, moderada o severa



**Fig. 6:** Valores del ADC en las distintas localizaciones en encefalopatía leve, moderada o severa

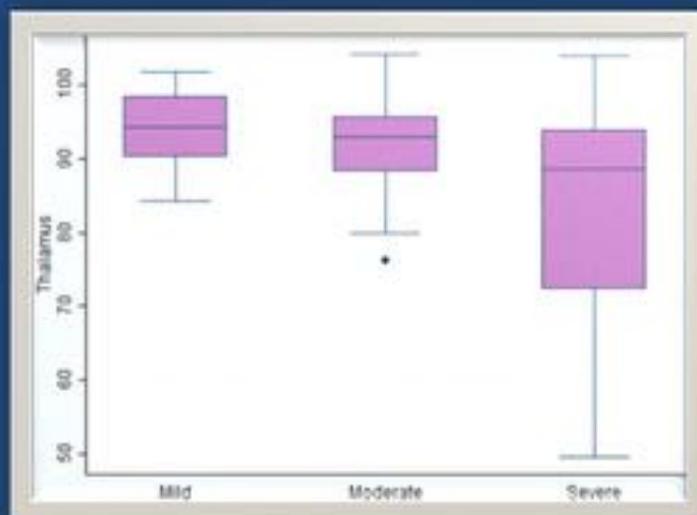
## Correlación de los valores del ADC medidas en el brazo posterior de la cápsula interna con la severidad de encefalopatía



El diagrama muestra que los valores del ADC en encefalopatía leve y moderada son muy similares. Existe una diferencia estadísticamente significativa entre un grado leve/moderado comparado con un grado severo (leve-severo  $p=0.0003$  y moderado-severo  $p=0.002$ )

**Fig. 7:** Correlación de los valores del ADC medidas en el brazo posterior de la cápsula interna con la severidad de encefalopatía

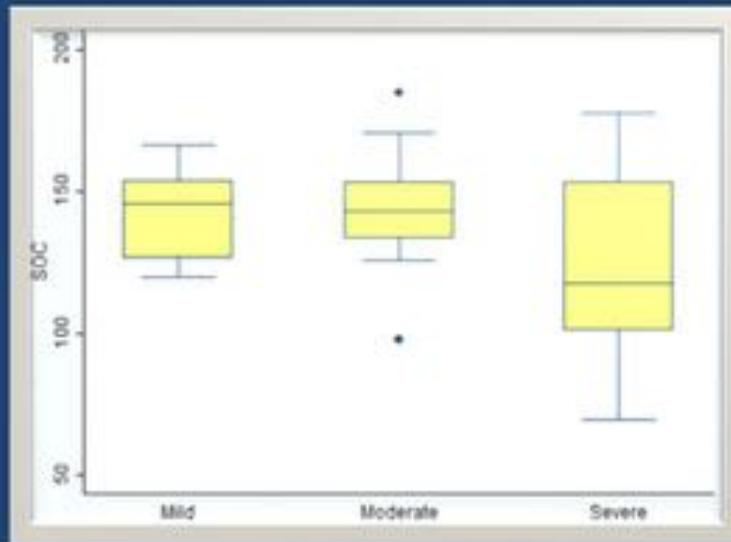
## Correlación de los valores del ADC medidas en el tálamo con la severidad de encefalopatía



El diagrama muestra que los valores del ADC en encefalopatía leve y moderada son muy similares. Existe una diferencia estadísticamente significativa entre un grado leve/moderado comparado con un grado severo (leve-severo  $p=0.003$  y moderado-severo  $p=0.0378$ )

**Fig. 8:** Correlación de los valores del ADC medidas en el tálamo con la severidad de encefalopatía

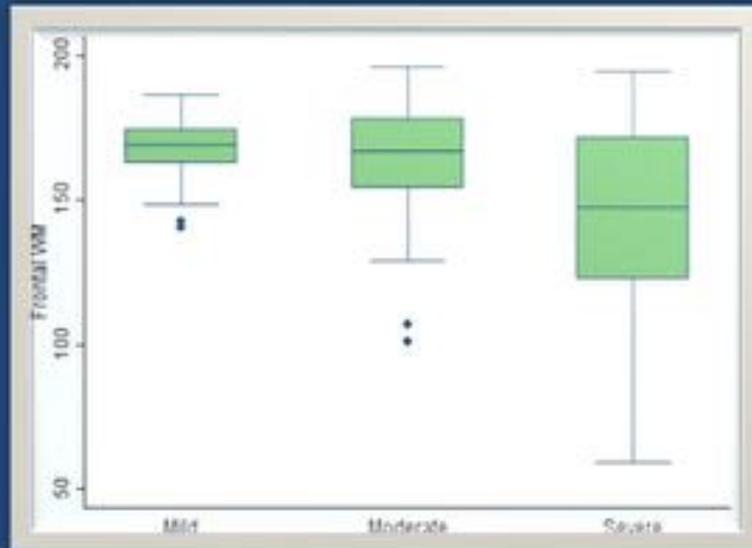
## Correlación de los valores del ADC medidas en el centro semioval con la severidad de encefalopatía



El diagrama muestra que los valores del ADC en encefalopatía leve y moderada son muy similares. Existe una diferencia estadísticamente significativa entre un grado leve/moderado comparado con un grado severo (leve-severo  $p=0.0082$  y moderado-severo  $p=0.014$ )

**Fig. 9:** Correlación de los valores del ADC medidas en el centro semioval con la severidad de encefalopatía

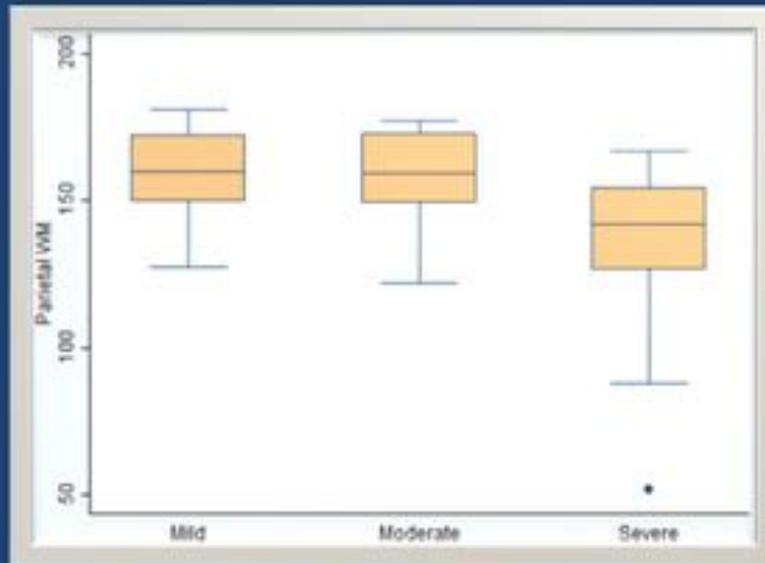
## Correlación de los valores del ADC medidas en el substancia blanca frontal con la severidad de encefalopatía



El diagrama muestra que los valores del ADC en encefalopatía leve y moderada son muy similares. Existe una diferencia estadísticamente significativa entre un grado leve/moderado comparado con un grado severo (leve-severo  $p=0.008$  y moderado-severo  $p=0.032$ )

**Fig. 10:** Correlación de los valores del ADC medidas en el substancia blanca frontal con la severidad de encefalopatía

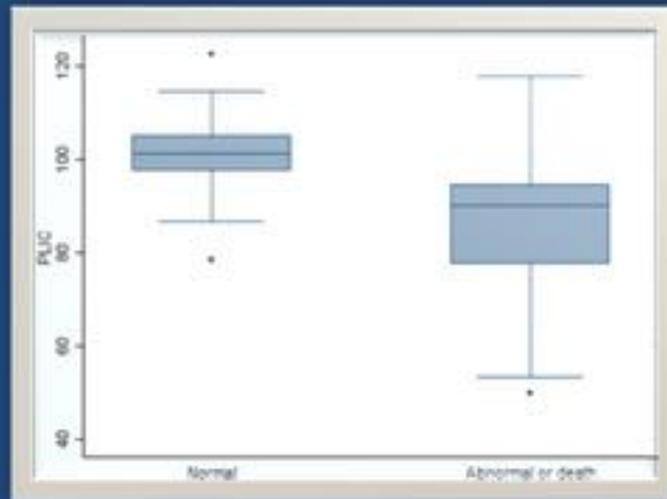
## Correlación de los valores del ADC medidas en el sustancia blanca parietal con la severidad de encefalopatía



El diagrama muestra que los valores del ADC en encefalopatía leve y moderada son muy similares. Existe una diferencia estadísticamente significativa entre un grado leve/moderado comparado con un grado severo (leve-severo  $p=0.0018$  y moderado-severo  $p=0.002$ )

**Fig. 11:** Correlación de los valores del ADC medidas en el sustancia blanca parietal con la severidad de encefalopatía

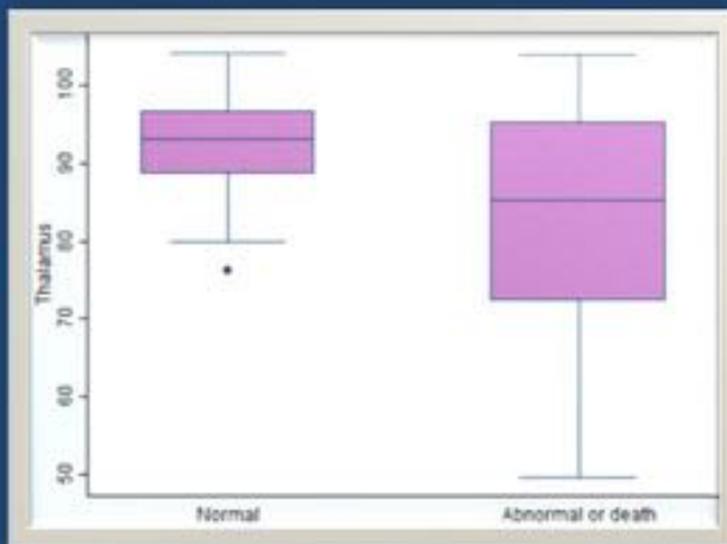
## Correlación de los valores del ADC medidos en el brazo posterior de la cápsula interna con el pronóstico de los pacientes



El diagrama muestra una diferencia estadísticamente significativa entre los valores del ADC en pacientes con seguimiento normal comparado con pacientes con un seguimiento anómalo o muerte ( $p=0.0001$ )

**Fig. 12:** Correlación de los valores del ADC medidos en el brazo posterior de la cápsula interna con el pronóstico de los pacientes

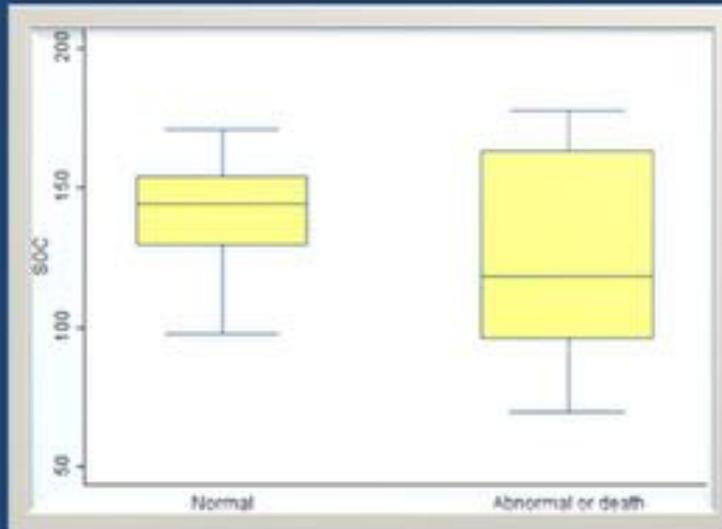
## Correlación de los valores del ADC medidos en el tálamo con el pronóstico de los pacientes



El diagrama muestra una diferencia estadísticamente significativa entre los valores del ADC en pacientes con seguimiento normal comparado con pacientes con un seguimiento anómalo o muerte ( $p=0.0051$ )

**Fig. 13:** Correlación de los valores del ADC medidos en el tálamo con el pronóstico de los pacientes

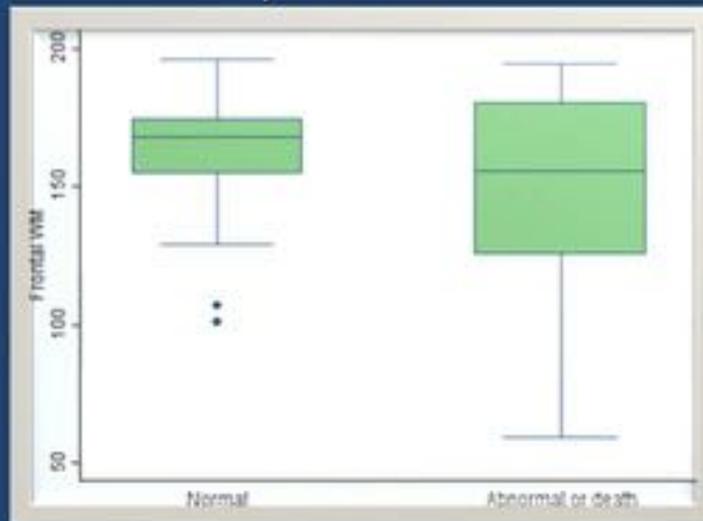
## Correlación de los valores del ADC medidos en el centro semioval con el pronóstico de los pacientes



El diagrama muestra una diferencia estadísticamente significativa entre los valores del ADC en pacientes con seguimiento normal comparado con pacientes con un seguimiento anómalo o muerte ( $p=0.007$ )

**Fig. 14:** Correlación de los valores del ADC medidos en el centro semioval con el pronóstico de los pacientes

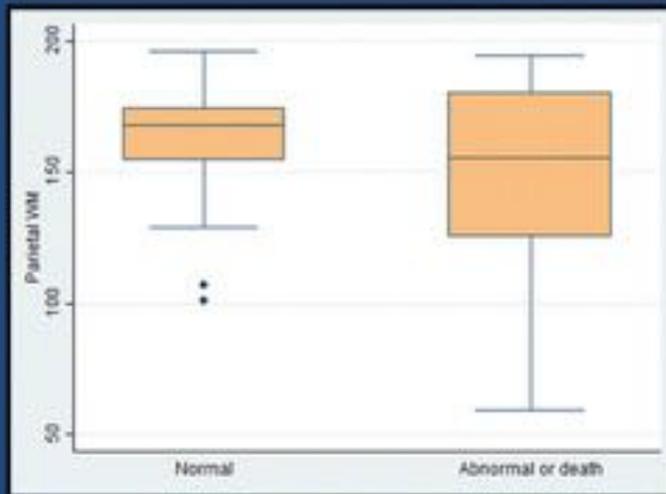
## Correlación de los valores del ADC medidos en sustancia blanca frontal con el pronóstico de los pacientes



El diagrama muestra una diferencia estadísticamente significativa entre los valores del ADC en pacientes con seguimiento normal comparado con pacientes con un seguimiento anómalo o muerte ( $p=0.064$ )

**Fig. 15:** Correlación de los valores del ADC medidos en sustancia blanca frontal con el pronóstico de los pacientes

## Correlación de los valores del ADC medidos la sustancia blanca parietal con el pronóstico de los pacientes



El diagrama muestra una diferencia estadísticamente significativa entre los valores del ADC en pacientes con seguimiento normal comparado con pacientes con un seguimiento anómalo o muerte ( $p=0.06$ )

**Fig. 16:** Correlación de los valores del ADC medidos la sustancia blanca parietal con el pronóstico de los pacientes

### Conclusiones

En el estudio actual la RM de difusión temprana se observa una correlación significativa entre los valores del ADC medidos en el brazo posterior de la cápsula interna, en el tálamo ventrolateral y en el centro semioval y el pronóstico a largo plazo de recién nacidos con eventos hipóxico isquémicos durante el parto. Por eso, el estudio de RM de difusión durante el día 4-6 de vida parece ser un predictor temprano valioso para el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

### Bibliografía / Referencias

1. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2010;86(6):329-38.

2. Hoehn T, Hansmann G, Bühner C, Simbruner G, Gunn AJ, Yager J, et al. Therapeutic hypothermia in neonates. Review of current clinical data, ILCOR recommendations and suggestions for implementation in neonatal intensive care units. *Resuscitation*. 2008;78(1):7-12.
3. Rivkin MJ. Hypoxic-ischemic brain injury in the term newborn. Neuropathology, clinical aspects, and neuroimaging. *Clin Perinatol*. 1997;24(3):607-25.
4. van Laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, Post B, van der Lee JH. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *Pediatrics*. 2013;131(1):88-98.
5. Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron D, Sola A, Partridge JC, Allen F, et al. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(1):143-9.
6. Sie LT, van der Knaap MS, Oosting J, de Vries LS, Lafeber HN, Valk J. MR patterns of hypoxic-ischemic brain damage after prenatal, perinatal or postnatal asphyxia. *Neuropediatrics*. 2000;31(3):128-36.
7. Rutherford M, Malamateniou C, McGuinness A, Allsop J, Biarge MM, Counsell S. Magnetic resonance imaging in hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010;86(6):351-60.
8. Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A, Bainbridge A, Cady EB, Chong WK, et al. Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010;125(2):e382-95.
9. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Kapellou O, Gindner D, Allsop JM, Rutherford MA, et al. Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology*. 2011;76(24):2055-61.
10. Cheong JL, Coleman L, Hunt RW, Lee KJ, Doyle LW, Inder TE, et al. Prognostic utility of magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: substudy of a randomized trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(7):634-40.
11. Shankaran S, Barnes PD, Hintz SR, Laptook AR, Zaterka-Baxter KM, McDonald SA, et al. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(6):F398-404.
12. Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, Brocklehurst P, Halliday H, Levene M, et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):39-45.
13. Wintermark P, Hansen A, Soul J, Labrecque M, Robertson RL, Warfield SK. Early versus late MRI in asphyxiated newborns treated with hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(1):F36-44.
14. Agut T, León M, Rebollo M, Muchart J, Arca G, Garcia-Alix A. Early identification of brain injury in infants with hypoxic ischemic encephalopathy at high risk for severe impairments: accuracy of MRI performed in the first days of life. *BMC Pediatr*. 2014;14:177.
15. Boudes E, Tan X, Saint-Martin C, Shevell M, Wintermark P. MRI obtained during versus after hypothermia in asphyxiated newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(3):F238-42.
16. Jouvot P, Cowan FM, Cox P, Lazda E, Rutherford MA, Wigglesworth J, et al. Reproducibility and accuracy of MR imaging of the brain after severe birth asphyxia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20(7):1343-8.
17. Bednarek N, Mathur A, Inder T, Wilkinson J, Neil J, Shimony J. Impact of therapeutic hypothermia on MRI diffusion changes in neonatal encephalopathy. *Neurology*. 2012;78(18):1420-7.
18. Vermeulen RJ, Fetter WP, Hendrikx L, Van Schie PE, van der Knaap MS, Barkhof F. Diffusion-weighted MRI in severe neonatal hypoxic ischaemia: the white cerebrum. *Neuropediatrics*. 2003;34(2):72-6.
19. Boichot C, Walker PM, Durand C, Grimaldi M, Chapuis S, Gouyon JB, et al. Term neonate prognoses after perinatal asphyxia: contributions of MR imaging, MR spectroscopy, relaxation times, and apparent diffusion coefficients. *Radiology*. 2006;239(3):839-48.
20. Hunt RW, Neil JJ, Coleman LT, Kean MJ, Inder TE. Apparent diffusion coefficient in the posterior limb of the internal capsule predicts outcome after perinatal asphyxia. *Pediatrics*.

2004;114(4):999-1003.

21. Wolf RL, Zimmerman RA, Clancy R, Haselgrove JH. Quantitative apparent diffusion coefficient measurements in term neonates for early detection of hypoxic-ischemic brain injury: initial experience. *Radiology*. 2001;218(3):825-33.
22. Rutherford MA, Pennock JM, Counsell SJ, Mercuri E, Cowan FM, Dubowitz LM, et al. Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 1998;102(2 Pt 1):323-8.
23. Goergen SK, Ang H, Wong F, Carse EA, Charlton M, Evans R, et al. Early MRI in term infants with perinatal hypoxic-ischaemic brain injury: interobserver agreement and MRI predictors of outcome at 2 years. *Clin Radiol*. 2014;69(1):72-81.
24. Coats JS, Freeberg A, Pajela EG, Obenaus A, Ashwal S. Meta-analysis of apparent diffusion coefficients in the newborn brain. *Pediatr Neurol*. 2009;41(4):263-74.
25. Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F, et al. [Neuroprotection with hypothermia in the newborn with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Standard guidelines for its clinical application]. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(5):341.e1-20.
26. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976;33(10):696-705.
27. Palisano RJ, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(10):744-50.
28. Haselgrove JC, Moore JR. Correction for distortion of echo-planar images used to calculate the apparent diffusion coefficient. *Magn Reson Med*. 1996;36(6):960-4.