



medicina intensiva

<http://www.medintensiva.org/>



REVISIÓN

Valor pronóstico de los nuevos biomarcadores neuroespecíficos en el paciente recuperado de una parada cardiorrespiratoria

Javier Puerma Jiménez^{a,*}, Ana Carrasco Cáliz^a, José Miguel Pérez Villares^b
y Antonio Cárdenas Cruz^{a,c}

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; Grupo de Investigación PAIDI CriticalLab CTS 609, Granada, España

^b Servicio UGC Medicina Intensiva, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; Grupo de Investigación PAIDI CriticalLab CTS 609, Granada, España

^c Hospital Virgen de las Nieves; Facultad de Medicina, Universidad de Granada; Grupo de Investigación PAIDI CriticalLab CTS609; Grupo de Investigación TEC-23, IBS Granada, Granada, España

Recibido el 28 de febrero de 2025; aceptado el 28 de julio de 2025

PALABRAS CLAVE

Parada cardiorrespiratoria; Síndrome post-parada cardíaca; Lesión cerebral hipóxico-isquémica; Enolasa neuroespecífica; Proteína tau; Neurofilamento ligero; Ubiquitina carboxiterminal hidrolasa L1; Proteína fibrilar ácida de la glía; Pronóstico neurológico

Resumen El pronóstico neurológico de los pacientes recuperados tras una parada cardiorrespiratoria presenta un reto para el especialista en medicina intensiva. Dada la complicada naturaleza de este escenario y los conflictos éticos que genera, las recomendaciones actuales de las principales sociedades científicas sobre la atención del paciente recuperado de una parada cardiorrespiratoria recomiendan el uso de un modelo pronóstico multimodal. Para ello se emplea una combinación de parámetros clínicos, estudios neurofisiológicos como el electroencefalograma y los potenciales evocados somatosensoriales y estudios de neuroimagen como la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear, así como biomarcadores de lesión cerebral. En los últimos años, varios biomarcadores de lesión cerebral originados en partes diferentes del cerebro han sido identificados como potenciales herramientas de valor pronóstico, dentro de una aproximación multimodal. Se han propuesto varios biomarcadores novedosos y prometedores alrededor de los cuales está surgiendo una evidencia preliminar. En esta revisión narrativa se pretende examinar 4 de ellos: la ubiquitina carboxiterminal hidrolasa L1, la proteína ácida fibrilar de la glía, los neurofilamentos ligeros y la proteína tau.

© 2025 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jpuermajimenez@gmail.com (J. Puerma Jiménez).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2025.502295>

0210-5691/© 2025 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Cómo citar este artículo: J. Puerma Jiménez, A. Carrasco Cáliz, J.M. Pérez Villares et al., Valor pronóstico de los nuevos biomarcadores neuroespecíficos en el paciente recuperado de una parada cardiorrespiratoria, Medicina Intensiva, <https://doi.org/10.1016/j.medin.2025.502295>

KEYWORDS

Cardiac arrest;
Post-cardiac arrest syndrome;
Hypoxic-ischemic brain injury;
Neuron-specific enolase;
Tau protein;
Neurofilament light;
Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1;
Glial fibrillary acidic protein;
Neurological prognostication

Prognostic value of new neuron-specific biomarkers in patients recovered from cardiac arrest

Abstract Neurological prognosis of patients recovered from a cardiac arrest remains a challenge for intensive medicine specialists. Given the complexity of this scenario and the ensuing ethical dilemmas, current guidelines from the major scientific societies recommend a multimodal prognostic model for patients recovered from cardiac arrest. This model combines several clinical parameters, neurophysiological studies, such as electroencephalogram and somatosensory evoked potentials, and neuroimaging studies such as computed tomography scan and magnetic resonance imaging, as well as biomarkers for brain injury. More recently, several biomarkers associated with brain injury, originating from different regions of the brain, have been identified as potential prognostication tools within a multimodal approach. Based on the preliminary evidence gathered around them, several novel and promising biomarkers have been put forward. This literature review aims to examine four of them: ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1, glial fibrillary acidic protein, neurofilament light and tau protein.

© 2025 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Estado actual del problema

En los pacientes recuperados tras PCR la lesión hipóxico-isquémica cerebral derivada del cese temporal de la circulación puede determinar secuelas neurológicas muy graves. El espectro clínico de este síndrome es muy amplio, pudiendo aparecer desde mínimas o ninguna secuela funcional, hasta la muerte encefálica por edema cerebral. En una proporción importante de los casos encontramos un escenario intermedio, en el que el daño cerebral no es tan grave como para causar la muerte por criterios neurológicos, pero sí puede conllevar unas consecuencias funcionales catastróficas como es el estado de mínima conciencia o estado vegetativo persistente. La identificación de estos casos supone un reto para el especialista en medicina intensiva, tanto desde la perspectiva clínica como ética. Sabemos que una proporción de los casos pueden presentar un resultado neurológico favorable incluso después de semanas del evento. Es esencial reconocer estos casos para evitar arrojar un pronóstico que lleve a tomar decisiones clínicas de forma demasiado precoz.

Estudios recientemente publicados arrojan una evidencia creciente acerca de la incorporación de los nuevos biomarcadores dentro de una estrategia multimodal para filiar el pronóstico neurológico en este complejo contexto clínico. Los biomarcadores en sangre son fácilmente obtenibles, y su determinación no se ve afectada por sedantes ni bloqueantes neuromusculares. La determinación de los biomarcadores, gracias a las últimas tecnologías de análisis, puede realizarse en sangre periférica del paciente por lo que la obtención de la muestra no supone una técnica de riesgo. Pueden además usarse muestras destinadas a otros fines rutinarios y pueden compilarse de forma seriada. Las publicaciones más recientes concluyen que se requieren nuevos estudios para continuar evaluando el potencial papel que los biomarcadores pueden adquirir para el manejo clínico de estos pacientes.

En las guías más actualizadas de la *European Resuscitation Council* y *European Society of Intensive Care Medicine*

(ERC/ESICM) se recomienda el uso de la enolasa neuroespecífica (NSE) como herramienta pronóstica en las 48-72 h tras el evento¹. Los nuevos biomarcadores, que incluyen la ubiquitina carboxiterminal hidrolasa L1, la proteína ácida fibrilar de la glía, los neurofilamentos ligeros, y la proteína tau están siendo estudiados como biomarcadores pronósticos, y la evidencia que está surgiendo resulta prometedora^{2-4,17}.

Esta revisión narrativa tiene por objetivo repasar de forma concisa los últimos estudios publicados que han evaluado el valor pronóstico de los nuevos biomarcadores y su potencial como herramienta pronóstica en un entorno clínico complejo.

Metodología

Para ello se examinaron en profundidad las bases de datos bibliográficas PubMed, EMBASE, MEDLINE, y Scopus. Se revisaron las publicaciones desde el año 2014, momento en el cual se dispone de mayor nivel de evidencia sobre el tema que se va a tratar en este estudio, hasta la actualidad. Se usaron los descriptores incluidos en la sección «palabras clave». Se definió pronóstico neurológico como «favorable» los casos que puntuaban entre 1 y 2 en la escala Cerebral Performance Categories (CPC), entre 0 y 2 en la escala Rankin modificada (mRS), o 5 en la escala Glasgow Outcome Scale (GOS), siendo «desfavorable» el resto de los casos.

Fueron incluidos todos aquellos estudios referidos a los nuevos biomarcadores cuando éstos se relacionaban con el pronóstico neurológico y/o analizaban la exactitud diagnóstica comparando unos biomarcadores con otros. Los documentos encontrados fueron analizados según el título, tipo de estudio, objetivos y sus conclusiones. Debido a la naturaleza de la búsqueda la totalidad de las publicaciones analizadas son estudios descriptivos, incluyendo revisiones sistemáticas y metaanálisis de dichos estudios. Se excluyeron los estudios que no reunían estos criterios y los publicados con anterioridad a 2014. Igualmente se excluyeron las publicaciones en menores de 18 años, o aquellos

en los que no se especificaban las escalas funcionales utilizadas. Tras excluir las publicaciones que no cumplieron con los requisitos establecidos, fueron analizados 18 estudios para la elaboración de los apartados de esta revisión narrativa.

Resultados

Ubiquitina carboxiterminal hidrolasa L1

El fragmento carboxiterminal de la ubiquitin-hidrolasa L1 (UCH-L1) es una proteína neuronal de 26 kDa expresada principalmente en neuronas y células neuroendocrinas. UCH-L1 es importante no solo para la estabilidad neuroaxonal sino también para los procesos de reparación después de una lesión cerebral. Específicamente, está involucrada en el proceso de ubiquitinación de proteínas destinadas a la degradación por la vía del proteosoma⁵. Juega por lo tanto un importante papel en la eliminación de proteínas oxidadas o mal plegadas en condiciones tanto normales como patológicas. La UCH-L1 se evalúa más comúnmente en la enfermedad traumática cerebral (TBI), donde su uso ha sido permitido por la FDA como indicador de buen pronóstico para evitar estudios de TC innecesarios tras un TCE (traumatismo craneoencefálico) no grave⁶.

El uso de UCH-L1 en los pacientes recuperados de una PCR ha sido evaluado en 2 estudios que se realizaron usando la misma cohorte de pacientes del estudio TTM^{7,8}. Se demostró que la UCH-L1 predice resultados neurológicos después de una PCR con buena precisión (ROC de entre 0,85 y 0,87), siendo significativamente mejor que NSE a las 24 y 48 h. La precisión de la estimación pronóstica se mejoró aún más con la adición de la proteína fibrilar ácida de la glía (GFAP) (ROC entre 0,90 y 0,91). A las 72 h, ambas UCH-L1 y NSE se comportaron de forma similar, lo cual se explica por la vida media corta informada de UCH-L1 (< 12 h) en comparación con la NSE. Se requieren más estudios independientes para definir rangos de referencia normales, así como para la determinación del valor pronóstico junto con otros biomarcadores de pronóstico neurológico tras la PCR. Además, la expresión no específica de la UCH-L1 del páncreas y el riñón puede suponer un factor de confusión para su uso tras la PCR⁹.

De estos estudios relacionados se concluye que la especificidad decrece con el tiempo, sobre todo a partir de las 48 h, donde su exactitud es inferior a la NSE. La elevada especificidad sugiere que UCH-L1 puede tener un papel en el desafío de afinar en el pronóstico neurológico tras la PCR, especialmente en las primeras 24-48 h del evento⁹.

Proteína ácida fibrilar de la glía (GFAP)

La GFAP es un componente estructural de los filamentos intermedios en el citoesqueleto del astrocito, considerado un marcador específico del daño cerebral. La síntesis de GFAP se encuentra sobre-regulada tras una lesión isquémica. Se cree que esta proteína forma parte de mecanismos neuro-protectores, pudiendo también conducir a fenómenos de cicatrización glial¹⁰. La determinación de GFAP en sangre es capaz de predecir el resultado neurológico después de un TCE. Asimismo, se han objetivado niveles elevados después de una PCR, hemorragia intracerebral e ictus isquémico^{10,11}.

En el campo de la encefalopatía post-PCR, la GFAP ha sido investigada solo en 3 estudios^{8,11,12}. La precisión del GFAP para predecir el pronóstico neurológico parece ser mejor a las 48 y 72 h después del evento en comparación con puntos temporales anteriores, con valores de curva ROC entre 0,65 y 0,89. El estudio más grande publicado, que fue realizado en la cohorte del ensayo TTM⁸ se informó un umbral de 2.952 pg/ml con un 0% de tasa de falsos positivos para predecir mal pronóstico neurológico tras 48 h de la PCR, con la contrapartida de una sensibilidad por lo general baja. Los límites considerados en los 2 estudios restantes fueron mucho más bajos (300 y 80 pg/ml) pero entrañan diferencias metodológicas importantes con respecto al estudio derivado de la cohorte TTM. En síntesis, las conclusiones de los pocos estudios publicados son escasamente comparables por las diferencias metodológicas del análisis de los datos, así como por la variabilidad de los resultados obtenidos. En el estudio de Helwig et al.¹², tanto la NSE como la GFAP presentaron unos resultados de precisión muy modestos a las 48 h y la NSE presentó mejores datos de sensibilidad. Sin embargo, en el estudio de Ebner et al.⁸, la GFAP obtuvo mayor especificidad para la predicción de un resultado neurológico adverso en cada uno de los puntos temporales de medición (24, 48 y 72 h) a costa de una menor sensibilidad. La curva ROC fue claramente superior si se analizaban conjuntamente los resultados de la GFAP junto con la UCH-L1. En el estudio de Arctadeius et al.¹⁷ se observó además que, en los pacientes con mal pronóstico neurológico, las concentraciones elevadas de GFAP a las 12 h de la PCR tuvo un poder predictivo similar a la NSE obtenidas a las 48 h lo que puede ser interpretado como una ventaja para usar la GFAP como marcador precoz comparado con la NSE¹⁷. La adición de NFL a GFAP mejoró la exactitud predictiva a las 12 y las 48 h tras PCR-EH, no así al ingreso o tras PCR-IH. Los puntos de corte evaluados para mal pronóstico neurológico fueron 1.626 pg/ml a las 12 h para una tasa de falsos positivos < 2% mostrando una sensibilidad de 0,34.

Según los datos analizados en los estudios evaluados, GFAP puede usarse de forma precoz para identificar los pacientes con mayor probabilidad de resultado neurológico adverso (12 y 24 h) atendiendo a sus valores de especificidad comparativamente con NSE. Además, la adición de la determinación de NFL mejora la exactitud global a las 12 y 48 h en PCR-EH.

Proteína tau

Tau es una molécula que estabiliza los microtúbulos dentro de los procesos neuroaxonales. Está localizada principalmente en la materia blanca del SNC. Los procesos isquémicos causan la fosforilación de la proteína tau causando su separación de los microtúbulos. Las proteínas tau hiperfosforiladas se agregan en conglomerados insolubles interrumpiendo la transmisión de señales electroquímicas a lo largo del axón¹³. Se ha demostrado que la concentración sérica de la proteína tau se eleva tras un ictus isquémico y tras una PCR^{14,15}. La determinación de la concentración de la proteína tau requiere análisis de alta sensibilidad mediante inmunoanálisis, disponible únicamente en laboratorios especializados.

J. Puerma Jiménez, A. Carrasco Cáliz, J.M. Pérez Villares et al.

Hasta el momento 3 estudios han analizado el poder predictivo de la proteína tau. El estudio de Mattsson et al., usando la cohorte TTM, demostró la eficacia predictiva para un mal resultado neurológico tras PCR especialmente en determinaciones tardías (48 y 72 h) con un área bajo la curva ROC de 0,90 y 0,91, respectivamente, siendo la exactitud comparativamente mayor con respecto a la NSE¹⁶. Dos estudios piloto informaron de una liberación bimodal de proteína tau, de manera que el pico tardío fue significativamente menor en los pacientes con buen resultado neurológico. Esto se explica por la relativamente corta semivida de eliminación de alrededor de 10 h, por lo que las concentraciones elevadas de forma tardía reflejan daño neuronal persistente (*second hit*)^{4,14,17}. Los resultados del estudio de Arctadeius et al.¹⁷ demostraron concentraciones significativamente elevadas en los pacientes con mal pronóstico a partir de las 12 h en PCR-EH, y en todos los puntos temporales en PCR-IH (parada cardiorrespiratoria intrahospitalaria). En todos los pacientes, al margen del resultado neurológico, las concentraciones de la proteína tau siguieron un patrón bimodal; en aquellos pacientes con mal resultado neurológico se observó una re-elevación tardía a partir de las 48 h. La capacidad predictiva fue mayor a las 48 h tras la PCR-EH con un área bajo la curva ROC de 0,93. A las 48 h, valores por encima de 35,5 pg/ml mostraron una tasa de falsos positivos < 2% con una sensibilidad de 0,86¹⁷. Al comparar con la NSE, tau obtuvo unos valores predictivos similares a las 48 h.

De estos resultados se desprende que la utilidad de la determinación de la proteína tau radica en identificar los pacientes con mal pronóstico neurológico de forma tardía a las 72 h, con mayor exactitud que la NSE. Además, debido a la cinética bimodal de la liberación de tau, aquellos pacientes que presentan una segunda elevación tardía a las 48 h presentan un peor resultado neurológico con lo que identifica a los pacientes con mal pronóstico. Como resultado adicional¹⁷, el valor predictivo de tau fue superior a las 12 h si se añadía la medición de GFAP.

Neurofilamento ligero

Los neurofilamentos (ligero, medio, pesado y la beta-internexina) son proteínas estructurales expresadas en las neuronas de forma exclusiva, predominantemente los axones mielinizados de la sustancia blanca. Su función exacta es desconocida actualmente, aunque se teoriza que se trata de un componente esencial en el desarrollo axonal y la conducción del impulso nervioso. Los procesos patológicos producen una liberación de este componente estructural al fluido extracelular, al líquido cefalorraquídeo y a la sangre periférica. El neurofilamento ligero también puede detectarse en los fluidos en individuos sanos, liberados de una manera regular y dependiente de la edad y doblando su concentración normal en sujetos de 70 años¹⁸.

Con el objetivo de estandarizar las medidas entre distintos países, estudios y centros existe consenso en que la determinación de los niveles de NfL mediante técnicas ultrasensibles y automatizadas de inmunoanálisis ofrecen una cuantificación de alta exactitud. Así, los puntos de corte pueden ser transferibles e interpretables homogéneamente entre unos estudios y centros. NfL presenta varias ventajas clave como biomarcador, ya que no está sujeta a facto-

res de confusión importantes y no se afecta por variables preanalíticas o hemólisis.

En el entorno de la lesión hipóxico-isquémica cerebral se ha observado una elevación muy importante de la concentración del NfL, sugiriendo un posible papel pronóstico en este contexto clínico. Dicha posibilidad se ha evaluado en 2 estudios recientemente publicados. En el estudio COMACARE se observó que en los pacientes recuperados de una PCR que presentaban mal pronóstico neurológico, la mediana de la concentración de NfL en plasma > 2.300 pg/ml, mientras que en aquellos pacientes con buen resultado neurológico fue < 20 pg/ml³. De tal forma, el NfL predijo el pronóstico neurológico en PCR-EH con un área bajo la curva ROC de 0,98 a las 24 h del evento. Estos resultados son congruentes con los publicados por Moseby-Knappe et al., a raíz de la cohorte del ensayo TTM, reportando una exactitud predictiva superior con respecto a otros biomarcadores como tau y NSE en la ventana de las 24 h⁴. En el estudio de Ryan y Hoiland la concentración de NfL presentó un área bajo la curva de análisis ROC mayor que el resto de los marcadores a las 48 h para predecir el pronóstico neurológico. Como contrapartida se ha observado una elevación de NfL por encima de los puntos de corte hasta en un tercio de los pacientes con buen resultado neurológico, constatando por tanto una especificidad bastante modesta¹⁹. En el estudio más reciente de Arctae-dius et al., se observó que NfL fue superior a tau a las 12 h para predecir el mal pronóstico, y la adición de la determinación de NfL a los valores de tau mejoró la exactitud predictiva en todos los puntos temporales¹⁷.

En suma, estos datos sugieren que la interpretación de los valores normales de NfL pueden, de forma precoz (12-24 h), descartar el mal pronóstico neurológico y ser tenidos en cuenta de cara a continuar los cuidados en espera de una recuperación neurológica, más que identificar a los pacientes con mal pronóstico⁹.

En la tabla 1 se sintetizan las conclusiones de los estudios más relevantes que analizaron los diferentes biomarcadores, así como los puntos de corte y otros datos estadísticos derivados de los principales estudios que han sido analizados para el presente trabajo.

Conclusión

El tratamiento de la PCR y sus secuelas conlleva un alto consumo de recursos sanitarios, e implica un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y familiares. Si bien es cierto que se han producido avances en el soporte inmediato y la cadena de supervivencia (activación, RCP de calidad, desfibrilación temprana, soporte vital avanzado, etc.), el desarrollo de intervenciones terapéuticas dirigidas a la lesión cerebral post-RCE continúa estancado. Las guías y documentos de consenso introducen escasas nuevas recomendaciones dirigidas al tratamiento de la lesión cerebral, la mayoría con un nivel de evidencia bajo. La falta de avance en este campo constituye una barrera para el comité internacional de enlace sobre resucitación (ILCOR)^{20,21}. Desde el punto de vista de las perspectivas futuras de investigación, la iniciativa *Core Outcome Set for Cardiac Arrest* (COSCA)²¹ identifica un marco de trabajo a este respecto, donde los indicadores de resultado como el estado funcional al alta y la calidad de vida deben cobrar una mayor relevancia²².

Tabla 1 Principales estudios analizados, resultados y conclusiones

Estudio	Resultados	Conclusiones
Wietersaari L et al. ² .	Six-month outcome was good in 73/112 (65%) patients. Forty-eight hours after OHCA, the median NfL concentration was 19 (interquartile range [IQR] 11-31) pg/ml in patients with good outcome and 2343 (587-5829) pg/ml in those with poor outcome, $P<.001$. NfL predicted poor outcome with an area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) of 0.98 (95% confidence interval [CI] 0.97-1.00) at 24 h, 0.98 (0.97-1.00) at 48 h, and 0.98 (0.95-1.00) at 72 h. NfL concentrations were lower in the higher MAP (80-100 mmHg) group than in the lower MAP (65-75 mmHg) group at 48 h (median, 23 vs. 43 pg/ml, $P=.04$). PaCO ₂ and PaO ₂ targets did not associate with NfL levels.	<i>NfL demostró una excelente exactitud pronóstica tras PCR-EH. Mayores cifras de TAm se asociaron con menor concentración de NfL.</i>
Moseby-Knappe M et al. ³ .	Median (IQR) serum NFL level was significantly increased in the patients with poor outcome vs good outcome at 24 hours (1426 [299-3577] vs 37 [20-70] pg/mL), 48 hours (3240 [623-8271] vs 46 [26-101] pg/mL), and 72 hours (3344 [845-7838] vs 54 [30-122] pg/mL) ($P<.001$ at all time points), with high overall performance (area under the curve, 0.94-0.95) and high sensitivities at high specificities (eg, 69% sensitivity with 98% specificity at 24 hours). Serum NFL levels had significantly greater performance than the other biochemical serum markers (ie, tau, neuron-specific enolase, and S100). At comparable specificities, serum NFL levels had greater sensitivity for poor outcome compared with routine electroencephalogram, somatosensory-evoked potentials, head computed tomography, and both pupillary and corneal reflexes (ranging from 29.2% to 49.0% greater for serum NFL level).	<i>Los resultados de este estudio sugieren que NfL en suero obtenido a las 24 h del evento es un marcador altamente predictivo de mal pronóstico neurológico a largo plazo, y puede ser una herramienta complementaria para filiar el pronóstico neurológico dentro de las recomendaciones actuales.</i>
Ebner F et al. ⁷ .	717 patients were included in the study. GFAP and UCH-L1 discriminated between good and poor neurological outcome at all time-points when used alone (AUROC GFAP 0.88-0.89; UCH-L1 0.85-0.87) or in combination (AUROC 0.90-0.91). The combined model was superior to GFAP and UCH-L1 separately and NSE (AUROC 0.75-0.85) at all time-points. At specificities $\geq 95\%$, the combined model predicted poor outcome with a higher sensitivity than NSE at 24 h and with similar sensitivities at 48 and 72 h.	<i>GFAP and UCH-L1 fueron buenos predictores de mal pronóstico neurológico. Su determinación e interpretación conjunta puede ser de especial interés para el pronóstico de forma precoz (12-24 h) tras el evento, ya que la exactitud diagnóstica fue significativamente mejor que NSE en el rango precoz.</i>
Helwig K et al. ¹¹ .	Median GFAP levels in poor outcome ($n=61$) and good outcome ($n=39$) patients were 0.03 μ g/L (interquartile range 0.01-0.07 μ g/L) and 0.02 μ g/L (0.01-0.03 μ g/L; $P=.014$), respectively. GFAP revealed a sensitivity of 60.7% and a specificity of 66.7% to predict a poor functional outcome. All patients having a GFAP level $>0.08 \mu$ g/L had a poor functional outcome. For NSE, sensitivity was 44.3% and specificity was 100.0% for predicting a poor outcome. Multivariate regression analysis revealed GFAP, NSE, and the Karnofsky index to be independent predictors of outcome.	<i>Los patrones de liberación de GFAP y NSE tras PCR mostraron diferencias significativas. Niveles de GFAP por encima de 0,08 μg/l se asociaron con peores resultados en todos los casos, y en aquellos con cifras muy elevadas e ($> 3 \mu$g/l) se encontraron datos de daño cerebral severo en las pruebas de imagen. Ambos biomarcadores contribuyen de forma independiente a la predicción de resultados neurológicos tras PCR.</i>

Tabla 1 (continuación)

Estudio	Resultados	Conclusiones
Mattsson N, et al. ¹⁵ .	Increased tau was associated with poor outcome at 6 months after cardiac arrest (median = 38.5, interquartile range [IQR] = 5.7–245 ng/l in poor vs median = 1.5, IQR = 0.7–2.4 ng/l in good outcome, for tau at 72 hours, $P<.0001$). Tau improved prediction of poor outcome compared to using clinical information ($P<.0001$). Tau cutoffs had low false-positive rates (FPRs) for good outcome while retaining high sensitivity for poor outcome. For example, tau at 72 hours had $FPR = 2\%$ (95% CI = 1–4%) with sensitivity = 66% (95% CI = 61–70%). Tau had higher accuracy than serum neuron-specific enolase (NSE; the area under the receiver operating characteristic curve was 0.91 for tau vs 0.86 for NSE at 72 hours, $P=.00024$). During follow-up (up to 956 days), tau was significantly associated with overall survival. The accuracy in predicting outcome by serum tau was equally high for patients randomized to 33°C and 36°C targeted temperature after cardiac arrest.	<i>La proteína tau sérica es un nuevo biomarcador prometedor para la predicción de los resultados neurológicos en los pacientes recuperados de una PCR. Puede tener una precisión significativamente superior a la NSE en suero, cuyo uso está recomendado actualmente en las guías.</i>
Arctaedius I, et al. ¹⁶ .	Of the 428 included patients, 328 were OHCA, and 100 were IHCA. At ICU admission, 12 h and 48 h post-cardiac arrest, GFAP predicted neurological outcome after OHCA with AUC (95% CI) 0.76 (0.70–0.82), 0.86 (0.81–0.90) and 0.91 (0.87–0.96), and after IHCA with AUC (95% CI) 0.77 (0.66–0.87), 0.83 (0.74–0.92) and 0.83 (0.71–0.95). At the same time points, tau predicted outcome after OHCA with AUC (95% CI) 0.72 (0.66–0.79), 0.75 (0.69–0.81), and 0.93 (0.89–0.96) and after IHCA with AUC (95% CI) 0.61 (0.49–0.74), 0.68 (0.56–0.79), and 0.77 (0.65–0.90). Adding the change in biomarker levels between time points did not improve predictive accuracy compared to the last time point. In a subset of patients, GFAP at 12 h and 48 h, as well as tau at 48 h, offered similar predictive value as NSE at 48 h (the earliest time point NSE is recommended in guidelines) after both OHCA and IHCA. The predictive performance of NFL was similar or superior to GFAP and tau at all time points after OHCA and IHCA.	<i>GFAP y tau son biomarcadores prometedores para establecer un pronóstico neurológico, con el mayor poder predictivo a las 48 h del evento, no siendo superior a NFL. La capacidad predictiva de GFAP de forma precoz, a las 12 h del evento, puede ser suficientemente alta para su uso clínico.</i>
Moseby-Knappe M, et al. ¹⁸ .	Seven hundred and seventeen patients were included. Normal NFL, tau and GFAP had the highest sensitivities (97.2–98% of poor outcome patients had abnormal serum levels) and NPV (normal levels predicted good outcome in 87–95% of patients). Normal S100B and NSE predicted good outcome with NPV 76–82.2%. Normal NSE correctly identified 67/190 (35.3%) patients with good outcome among those classified as “indeterminate outcome” by guidelines. Five patients with single pathological prognostic findings despite normal biomarkers had good outcome.	<i>Los niveles bajos de los biomarcadores NFL y GFAP se asocian con buen pronóstico neurológico tras PCR. La incorporación de los nuevos biomarcadores puede prevenir la retirada prematura de los tratamientos de soporte vital.</i>
Hoiland RL, et al. ²² .	Biomarker analysis at 48 hours after ROSC demonstrated that neurofilament light had the highest predictive value for unfavorable neurologic outcome, with an area under the curve of 0.92 (95% CI, 0.84–0.97). Subgroup analyses of patients treated with targeted temperature management and those who specifically had an out-of-hospital cardiac arrest showed similar results (targeted temperature management, 0.92 [95% CI, 0.86–0.95] and out-of-hospital cardiac arrest, 0.93 [95% CI, 0.86–0.97]).	<i>NFL, que refleja daño de la materia blanca y lesión axonal, demostró la mayor exactitud para predecir el resultado neurológico en pacientes con daño cerebral tras PCR, 48 h tras el evento.</i>

A la luz de los últimos estudios parece claro que los nuevos biomarcadores neuroespecíficos pueden ser de ayuda en este contexto clínico tan complejo como es la lesión cerebral tras la PCR. Por un lado, la adquisición y el procesamiento de las muestras no supone un riesgo ya que se pueden obtener de sangre periférica, y por otra parte las tecnologías de análisis permiten estandarizar puntos de corte y trasladar conclusiones de unos estudios a otros. La cinética particular de cada marcador puede facilitar el uso de un (o combinación de) biomarcador(es) en cada contexto clínico, según se priorice la sensibilidad o especificidad en cada punto temporal. Así, por ejemplo, los valores normales de NfL en etapas tempranas (12-24 h) puede con relativa certeza descartar el mal pronóstico neurológico con lo que identificaría a los pacientes en los que cabe esperar un despertar más tardío o como dato favorable a la hora de decidir prolongar los tratamientos de soporte vital.

De igual manera y en línea con las conclusiones de los estudios recientemente publicados, es cierto que la evidencia de la que disponemos actualmente es preliminar, derivada fundamentalmente de estudios heterogéneos en cuanto a la metodología y definiciones. Los valores de punto de corte para la definición de los resultados tienen una amplia variabilidad, y la tecnología analítica desarrollada a lo largo de la última década puede implicar diferencias sustanciales entre estudios. A pesar de estas limitaciones existe un creciente interés por los nuevos biomarcadores dentro de un enfoque diagnóstico y pronóstico multimodal, y centrado en el estado funcional y la calidad de vida de los pacientes con lesión cerebral post-RCE al medio-largo plazo.

Financiación

Este trabajo no ha recibido financiación.

Uso de inteligencia artificial

No se ha utilizado ninguna IA para la realización de esta revisión.

Contribución de los autores

Javier Puerma Jiménez: Adquisición, análisis e interpretación de datos y redacción del borrador del artículo.

Ana Carrasco Cáliz: Revisión crítica del contenido intelectual.

José Miguel Pérez Villares: Aprobación definitiva de la versión presentada.

Antonio Cárdenas Cruz: Concepción y diseño del estudio.

Conflicto de intereses

Cada uno de los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés para la realización de esta revisión.

Bibliografía

1. Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, Cariou A, Cronberg T, Friberg H, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care. *Resuscitation*. 2021;161:220-69, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.012>.
2. Wihtasaari L, Ashton NJ, Reinikainen M, Mattsson-Carlsgren N, Blennow K, Zetterberg H, et al. Neurofilament light as an outcome predictor after cardiac arrest: A post hoc analysis of the COMACARE trial. *Intensive Care Med*. 2021;47:39-48, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06218-9>.
3. Moseby-Knappe M, Mattsson N, Nielsen N, Zetterberg H, Blennow K, Dankiewicz J, et al. Serum neurofilament light chain for prognosis of outcome after cardiac arrest. *JAMA Neurol*. 2019;76:64-71, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3223>.
4. Bishop P, Rocca D, Henley JM. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCHL1): Structure, distribution and roles in brain function and dysfunction. *Biochem J*. 2016;473:2453-62, <http://dx.doi.org/10.1042/BCJ20160082>.
5. Anderson TN, Hwang J, Munar M, Papa L, Hinson HE, Vaughan A, et al. Blood-based biomarkers for prediction of intracranial hemorrhage and outcome in patients with moderate or severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;89:80-6, <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0000000000002545>.
6. Moseby-Knappe M, Mattsson-Carlsgren N, Stammet P, Dankiewicz J, Dragancea I, Rundgren M, et al. Serum markers of brain injury can predict good neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 2021;47:984-94, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-021-06481-4>.
7. Ebner F, Moseby-Knappe M, Mattsson-Carlsgren N, Stammet P, Zetterberg H, Blennow K, et al. Serum GFAP and UCH-L1 for the prediction of neurological outcome in comatose cardiac arrest patients. *Resuscitation*. 2020;154:61-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.05.016>.
8. Humaloja J, Ashton NJ, Skrifvars MB, Zetterberg H, Blennow K. Brain injury biomarkers for predicting outcome after cardiac arrest. *Crit Care*. 2022;26:81, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-022-03913-5>.
9. Hol EM, Pekny M. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and the astrocyte intermediate filament system in diseases of the central nervous system. *Curr Opin Cell Biol*. 2015;32:121-30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceb.2015.01.001>.
10. Larsson IM, Wallin E, Kristofferzon ML, Niessner M, Zetterberg H, Rubertsson S. Post-cardiac arrest serum levels of glial fibrillary acidic protein for predicting neurological outcome. *Resuscitation*. 2014;85:1654-61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.09.007>.
11. Helwig K, Seeger F, Hölschermann H, Lischke V, Gerriets T, Niessner M, et al. Elevated serum glial fibrillary acidic protein (GFAP) is associated with poor functional outcome after cardiopulmonary resuscitation. *Neurocrit Care*. 2017;27:68-74, <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-016-0371-6>.
12. Pluta R, Utamek-Koziot M, Januszewski S, Czuczwarcz SJ, Jabłoński M, Fumaga-Jabłońska W. Tau protein dysfunction after brain ischemia. *J Alzheimers Dis*. 2018;66:429-33, <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-180772>.
13. Randall J, Mörtberg E, Provancher GK, Fournier DR, Wilson DH, Korecka M, et al. Tau proteins in serum predict neurological outcome after hypoxic brain injury from cardiac arrest: Results of a pilot study. *Resuscitation*. 2013;84: 351-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.07.027>.
14. Mörtberg E, Zetterberg H, Nordmark J, Blennow K, Rosengren L, Rubertsson S. Plasma tau protein in comatose patients after cardiac arrest treated with therapeutic hypothermia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:1132-8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02505.x>.
15. Mattsson N, Zetterberg H, Nielsen N, Blennow K, Aneeman A, Dankiewicz J, et al. Serum tau and neurological outcome in cardiac arrest. *Ann Neurol*. 2017;82:665-75, <http://dx.doi.org/10.1002/ana.25067>.

J. Puerma Jiménez, A. Carrasco Cáliz, J.M. Pérez Villares et al.

16. Arctaedius I, Levin H, Thorgeirsdóttir B, Ólafsdóttir H, Mattsson-Carlgren N, Moseby-Knappe M, et al. Plasma glial fibrillary acidic protein and tau: Predictors of neurological outcome after cardiac arrest. *Crit Care*. 2024;28:116, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-024-04815-w>.
17. Ashton NJ, Janelidze S, Al Khleifat A, Simrén J, Blennow K, Zetterberg H, et al. A multicentre validation study of the diagnostic value of plasma neurofilament light. *Nat Commun*. 2021;12:6279, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-26575-0>.
18. Moseby-Knappe M, Mattsson-Carlgren N, Stammet P, Dankiewicz J, Dragancea I, Rundgren M, et al. Serum markers of brain injury can predict good neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 2021;47:984–94, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-021-06481-4>.
19. Simrén J, Ashton NJ, Blennow K, Zetterberg H. Blood neurofilament light in remote settings: Alternative protocols to support sample collection in challenging pre-analytical conditions. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2021;13:e12145, <http://dx.doi.org/10.1002/dad2.12145>.
20. Perkins GD, Neumar R, Monsieurs KG, Lim SH, Castren M, Nolan JP, et al. The International Liaison Committee on Resuscitation: Review of the last 25 years and vision for the future. *Resuscitation*. 2017;121:104–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.09.029>.
21. Haywood KL, Whitehead L, Perkins GD. An international, consensus-derived Core Outcome Set for Cardiac Arrest effectiveness trials: The COSCA initiative. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25:226–33, <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0000000000000612>.
22. Hoiland RL, Rikhraj KJK, Thiara S, Fordyce C, Kramer AH, Skrifvars MB, et al. Neurologic prognostication after cardiac arrest using brain biomarkers: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2022;79:390–8, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.5598>.