



---

---

Universidad Autónoma del Estado de México  
Facultad de Medicina

Doctorado en Ciencias de la Salud

**“ESTUDIO DEL NEURODESARROLLO EN INFANTES CON  
CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS SEVERAS”**

**TESIS**

Para Obtener el Grado de  
Doctor en Ciencias de la Salud

Presenta:

M. en R.N. Francisco José Esquivel Hernández

Comité de tutores:

Tutor Académico

Dra. Gloria Adelina Otero Ojeda

Tutor Interno

Dr. Francisco Bernardo Pliego Rivero

Tutor Externo

Dra. Josefina Ricardo Garcell



Toluca, Estado de México, 2014

*Agradecimientos.*

Con toda admiración, respeto y gratitud a mi comité de tutores:

**Dra. Gloria A. Otero Ojeda, Dra. Josefina Ricardo Garcell y Dr. F. Bernardo Pliego Rivero.**

Les reitero mi enorme aprecio por su valioso apoyo durante el doctorado. Recibí de ustedes **algo más** que solo tutoría que siempre recordare con cariño y respeto. Eso me compromete a seguir su gran ejemplo y honrar sus enseñanzas.

Agradezco al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología** el apoyo otorgado. Cuya ayuda impulso al desarrollo de este doctorado y motiva a continuar en el vasto camino de la investigación.

A los **niños y niñas cardiopatas y sus familias** que aceptaron participar en esta investigación.

Doy un especial agradecimiento al muy querido **Dr. Miguel Jesús Colmenero Batallán**. Al cual aprecio mucho sus valiosas enseñanzas y consejos que me hubiera gustado decírselo personalmente con un fuerte abrazo. Jamás volveré a ver un electroencefalograma sin dejar de recordar al **Dr. Miguel**.

Con todo mi amor y cariño al **Sr. Don Margarito** y a su amada esposa **Doña Chelo**.

Francisco José

## INDICE

	No. página
<b>Resumen y Summary.</b>	<b>6</b>
<b>1. Antecedentes.</b>	<b>8</b>
<b>1.1. Cardiopatías congénitas.</b>	<b>8</b>
<b>1.1.1. Clasificación de las cardiopatías.</b>	<b>10</b>
<b>1.2. Electroencefalograma.</b>	<b>17</b>
<b>1.2.1. Electroencefalograma convencional.</b>	<b>17</b>
<b>1.2.2. Electroencefalograma cuantitativo.</b>	<b>28</b>
<b>1.3. Neurodesarrollo.</b>	<b>32</b>
<b>1.4. Alteraciones en el sistema nervioso en pacientes con cardiopatías congénitas.</b>	<b>41</b>
<b>2. Planteamiento del Problema.</b>	<b>44</b>
<b>3. Hipótesis.</b>	<b>44</b>
<b>4. Objetivos.</b>	<b>45</b>
<b>5. Justificación.</b>	<b>46</b>
<b>6. Material y Métodos.</b>	<b>47</b>
<b>6.1. Diseño de estudio.</b>	<b>47</b>
<b>6.2. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.</b>	<b>47</b>
<b>6.3. Procedimientos.</b>	<b>49</b>
<b>6.4. Variables de Estudio.</b>	<b>52</b>
<b>6.5. Implicaciones Bioéticas.</b>	<b>52</b>
<b>6.6. Recolección de Datos.</b>	<b>53</b>
<b>6.7. Análisis Estadístico.</b>	<b>53</b>
<b>7. Resultados.</b>	<b>55</b>

<b>7.1</b>	<b>Titulo corto del artículo aceptado o publicado.</b>	<b>55</b>
<b>7.1.1</b>	<b>Página frontal del manuscrito.</b>	<b>55</b>
<b>7.1.2</b>	<b>Cita de la publicación.</b>	<b>56</b>
<b>7.1.3</b>	<b>Resumen.</b>	<b>56</b>
<b>7.1.4</b>	<b>Abstract.</b>	<b>57</b>
<b>7.1.5</b>	<b>Introducción.</b>	<b>58</b>
<b>7.1.6</b>	<b>Material y métodos.</b>	<b>61</b>
<b>7.1.7</b>	<b>Resultados.</b>	<b>65</b>
<b>7.1.8</b>	<b>Discusión.</b>	<b>67</b>
<b>7.1.9</b>	<b>Conclusiones.</b>	<b>71</b>
<b>7.1.10</b>	<b>Referencias.</b>	<b>72</b>
<b>7.1.11</b>	<b>Tablas y Figuras.</b>	<b>79</b>
<b>7.2</b>	<b>Titulo corto del artículo enviado.</b>	<b>83</b>
<b>7.2.1</b>	<b>Página frontal del manuscrito.</b>	<b>83</b>
<b>7.2.2</b>	<b>Carta de aceptación.</b>	<b>84</b>
<b>7.2.3</b>	<b>Resumen.</b>	<b>85</b>
<b>7.2.4</b>	<b>Abstract.</b>	<b>86</b>
<b>7.2.5</b>	<b>Introducción.</b>	<b>87</b>
<b>7.2.6</b>	<b>Pacientes y Métodos.</b>	<b>90</b>
<b>7.2.7</b>	<b>Resultados.</b>	<b>95</b>
<b>7.2.8</b>	<b>Discusión.</b>	<b>94</b>
<b>7.2.9</b>	<b>Conclusiones.</b>	<b>97</b>
<b>7.2.10</b>	<b>Bibliografía.</b>	<b>99</b>
<b>7.2.11</b>	<b>Tablas y figuras.</b>	<b>104</b>
<b>8.</b>	<b>Discusión General.</b>	<b>109</b>

<b>9. Conclusiones Generales.</b>	<b>114</b>
<b>9.1. Limitaciones.</b>	<b>115</b>
<b>9.2. Recomendaciones.</b>	<b>115</b>
<b>10. Referencias Bibliográficas.</b>	<b>116</b>

## **Resumen.**

Las cardiopatías congénitas (CC) se definen como un defecto estructural y/o funcional del corazón y de los grandes vasos, siendo su incidencia similar en todo el mundo. En presencia de CC se han reportado alteraciones neurológicas durante el desarrollo antes y después de efectuar procedimientos quirúrgicos correctivos. Las CC ocupan el segundo lugar de malformaciones en nuestro país, sin embargo se ha estudiado poco su repercusión sobre el desarrollo del sistema nervioso central.

El presente trabajo comprendió la realización de un estudio inicial y de un estudio de seguimiento. En el estudio inicial se incluyeron 41 niños portadores de CC severas (CCS) de entre 7 días y 36 meses de edad y un grupo control (C) de 15 niños menores de 36 meses. En el estudio de seguimiento, realizado de 6 a 10 meses después del primero, se incluyeron 21 niños de los 41 estudiados previamente. En todos los casos (C y CCS) se realizó electroencefalograma tradicional (EEGt) y cuantitativo (EEGq) así como una prueba de valoración del neurodesarrollo.

En el primer estudio veinte casos de CCS (48.8%) mostraron EEGt y EEGq anormales y 40 casos (97.6%) alteraciones en el neurodesarrollo, resultando estadísticamente significativas las alteraciones en el EEG y en el neurodesarrollo entre los grupos CCS y C, con importantes índices de riesgo. En el estudio de seguimiento el grupo CCS mantuvo un registro anormal de EEGt, mientras que en el EEGq se observó mayor potencia absoluta theta con respecto a C. Con respecto al neurodesarrollo, el 86% de los casos CCS mantuvo el mismo diagnóstico de anormalidad de la primera evaluación.

Se concluye que las CCS tienen una repercusión muy importante sobre la función del SNC, determinado esto por alteraciones en el neurodesarrollo y en la actividad eléctrica cerebral (EEGt y EEGq) que persistieron en el período estudiado. Estos datos sugieren que existe un retardo del desarrollo del SNC en los niños portadores de CCS.

## **Summary.**

Congenital heart diseases (CHD) are defined as structural and/or functional defects of the heart and great vessels. Their incidence worldwide is similar. Neurological and developmental disturbances have been reported before and after corrective surgical procedures. In our country CHDs rank second in relation to congenital malformations, however, their impact on the development of the central nervous system (CNS) has been poorly studied.

In this work an initial study and a follow-up investigation were conducted. In the initial study 41 children with severe CHD (SCHD) of ages 7 days to 36 months, and a control group (C) constituted by 15 children under 36 months of age were included. In the follow-up investigation, performed 6-10 months after the first study, 21 of the 41 children previously studied were included. In all cases (C and SCHD) traditional (tEEG), quantitative electroencephalogram (qEEG), and an assessment test of neurodevelopment were performed.

In the first study, 20 SCHD cases (48.8%) showed abnormal qEEG and tEEG. Likewise, 40 cases (97.6%) showed neurodevelopmental and EEG alterations when CCS was compared to C group, results which were statistically significant with marks pointing out at major risk indices. In the second study (follow-up), SCHD group showed abnormal tEEG tracings while in qEEG a higher absolute theta power, compared to group C, was observed. In terms of neurodevelopmental assessment, 86% of SCHD cases maintained the same diagnosis of abnormality as in the first evaluation.

It is concluded that SCHD has a very significant impact on CNS function, determined by alterations in neurodevelopment and in electrical activity (tEEG and qEEG) that persisted throughout the period studied. These data suggest the presence of a delayed CNS development in children bearing SCHD.

## **1. Antecedentes.**

### **1.1. Cardiopatías congénitas.**

Las cardiopatías congénitas (CC) son definidas como un defecto estructural y/o funcional del corazón y grandes vasos presentes en el recién nacido como consecuencia de un error en la embriogénesis de estas estructuras y constituyen el problema cardiológico más importante en la edad pediátrica. (Saddler, 2005; Heusser et al., 1997).

La incidencia de cardiopatías congénitas de los tipos severas y moderadas en el mundo es de alrededor de de 2.5 a 3 por 1000 nacidos vivos, cuando se incluyen los defectos septales ventriculares leves y otros defectos menores la cifra asciende a 75 por 1000 nacidos vivos. En México las cardiopatías ocupan el segundo lugar dentro de las malformaciones congénitas, siendo las más frecuentes las que afectan al sistema nervioso central. Es importante conceptualizar que la incidencia hace referencia al número de casos nuevos por unidad de tiempo en una población dada, y en el caso de la prevalencia se refiere al número de casos presentes en cualquier periodo de tiempo y representa la diferencia entre la incidencia y quienes murieron en el mismo periodo (Arredondo et al., 1990; Hoffman y Kaplan, 2002).

Siendo las cardiopatías congénitas las más frecuentes de las malformaciones, su detección temprana abarca no solamente desde la etapa de recién nacido, sino también el diagnóstico se puede realizar en la etapa prenatal. Los estudios

de detección en las mujeres gestantes han sido cada vez más precisos, estudiándose el feto en donde se pueden observar las cámaras cardíacas, su tamaño, simetría y sus conexiones, con bastante precisión desde la semana 15 de gestación. De los casos que continúan con la gestación un 10% fallece in útero y cerca del 50% en período del recién nacido incluso después de haberse practicado algún procedimiento quirúrgico correctivo o paliativo. Del grupo total sobrevive a la etapa del recién nacido sólo el 30%. La mortalidad se debe principalmente por la complejidad de la cardiopatía, por la asociación con defectos en otros niveles y por anomalías cromosómicas (Buendía, 2005; 2001).

En la actualidad las causas de la mayoría de los defectos cardíacos congénitos aun se desconocen. Se ha observado que en algunos padecimientos cardíacos ocurren con mayor frecuencia en ciertas familias, por lo que podría existir un vínculo genético para algunos defectos del corazón. Por otra parte es probable que se presenten algunas cardiopatías en los casos en donde la madre padeció alguna enfermedad durante el embarazo y tomó medicamentos, como por ejemplo los anticonvulsivantes. Sin embargo, la mayoría de las veces no es posible identificar la razón del defecto (Park, 2010).

Se puede resumir con lo anterior que las cardiopatías congénitas tienen una etiología multifactorial, con una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales. Aproximadamente el 5% de los niños que presentan defectos cardíacos congénitos, son portadores de una anomalía cromosómica, existiendo también numerosos síndromes genéticos, con herencia autosómica

recesiva o dominante, que se asocian a cardiopatías congénitas. El 25% de los portadores de una cardiopatía congénita presentan alguna otra malformación en algún otro sistema. Un matrimonio que tiene un primer hijo con cardiopatía congénita, tiene una probabilidad aproximada de un 3% de que un segundo hijo nazca con cardiopatía; un padre o madre portador de una cardiopatía congénita tiene una probabilidad entre un 2 y 10% de que su hijo nazca con una cardiopatía (Heusser et al., 1997). En los niños nacidos con cardiopatías congénitas, aproximadamente una tercera parte de ellos requiere cirugía durante el primer año de vida. La mayoría fallece en los primeros meses de vida si no son tratados oportunamente. En caso de los sobrevivientes, presentarán daño a múltiples órganos, principalmente el corazón, pulmón y sistema nervioso central (Arretz, 2000).

#### **1.1.1. Clasificación de las cardiopatías.** (Robbins, 1997).

Las cardiopatías congénitas se han clasificado tanto por sus características estructurales como clínicas dadas la complejidad y variedad de las mismas. En primer lugar se mostrará la clasificación estructural para posteriormente mostrar la clasificación por sus características clínicas.

Las cardiopatías congénitas estructuralmente se dividen en: cortocircuitos, obstrucciones y anomalías congénitas obstructivas, los diferentes tipos se muestran en el siguiente cuadro:

Cuadro No. 1. Clasificación estructural de las cardiopatías congénitas.

Cortocircuitos		Anomalías congénitas obstructivas
<b>De izquierda a derecha</b> -CIV (comunicación interventricular) -CIA (comunicación interauricular) -CAP (conducto arterioso permeable)	<b>De derecha a izquierda</b> -Tetralogía de Fallot -Transposición de Grandes Arterias -Tronco arterioso	-Coartación de la aorta -Estenosis o atresia de la válvula pulmonar -Atresia válvula aórtica

**Cortocircuitos:** se trata de comunicaciones anormales entre cavidades cardiacas, entre vasos o entre cavidades y vasos. Dependiendo de las relaciones de presión la sangre puede pasar de lado izquierdo al derecho (más frecuente) o de derecha a izquierda. Los cortocircuitos de derecha a izquierda son los que producen cianosis (cardiopatías congénitas cianóticas) desde el inicio porque la sangre escasamente oxigenada pasa la circulación sistémica.

**Los cortocircuitos de izquierda a derecha.** Pueden dar lugar a sobrecarga de la mitad derecha del corazón con hipertensión pulmonar secundaria e hipertrofia de ventrículo derecho, pero al final las presiones de las cavidades derechas son más elevadas y el cortocircuito se hace de derecha a izquierda, ocasionando así que la aparición de cianosis se presente en forma tardía. Los trastornos principales de este tipo son: la comunicación interauricular, la comunicación interventricular y el conducto arterioso permeable.

**Comunicación interauricular (CIA).** Es una abertura anormal en el tabique interauricular que permite el paso libre de sangre. La CIA es la cardiopatía congénita más frecuente y se divide en tres grupos: *ostium primum*, *ostium secundum* y de tipo *seno venoso*. De las cuales la de tipo *ostium secundum* representa el 90% de las CIA.

Las CIA grandes son habitualmente asintomáticas hasta la edad adulta, cuando aparece insuficiencia cardiaca derecha o la hipertrofia gradualmente creciente del lado derecho y la hipertensión pulmonar terminan por provocar cortocircuito de derecha a izquierda y cianosis (Weidman, et al., 1977).

**Comunicación interventricular (CIV).** Se caracterizan por una abertura en el tabique interventricular que permite una comunicación libre entre ambos ventrículos. Se asocia con otras anomalías estructurales, en especial con la tetralogía de Fallot, pero el 30% son aisladas. El 90% afectan al tabique membranoso (CIV membranosa) y el resto al tabique muscular.

Dependiendo del tamaño del defecto, las características clínicas abarcan desde insuficiencia cardiaca congestiva fulminante a cianosis tardías, pasando por soplos holosistólicos asintomáticos, hasta el cierre espontáneo que ocurre en el 50% de los casos con abertura del tabique menor a 0.5 cm de diámetro.

Con una CIV de tamaño pequeño o moderado, los pacientes tienen aumento de riesgo de endocarditis infecciosa. En este tipo de CC es deseable la corrección quirúrgica antes de que se desarrolle sobrecarga de la mitad derecha del corazón y enfermedad vascular pulmonar. (Walker et al., 1965).

**Conducto arterioso permeable.** Durante la etapa fetal el conducto arterioso permite el flujo entre la aorta (distal a la arteria subclavia izquierda) y la arteria pulmonar. Al nacimiento con la influencia de una tensión de oxígeno

relativamente elevada y de la disminución de la síntesis local de prostaglatina tipo E (PGE) la contracción muscular cierra el conducto en el primer o segundo día de vida. La persistencia de la permeabilidad pasado este momento generalmente es permanente. Aproximadamente del entre 85% y el 90% de los conductos arteriosos permeables se presentan como defecto aislado, se asocian con hipertrofia de ventrículo izquierdo y dilatación de la arteria pulmonar. Inicialmente son asintomáticos, en la exploración clínica se ausculta un sonoro soplo que se describe como “maquinaria”. El conducto arterioso permeable induce hipertensión pulmonar y posteriormente hipertrofia de ventrículo derecho y finalmente un cortocircuito de derecha a izquierda que provoca cianosis tardía (Espino et al., 1968).

**Los cortocircuitos de derecha a izquierda.** Incluyen la tetralogía de Fallot, la transposición de grandes arterias y el tronco arterioso. Este grupo de cardiopatías comúnmente produce cianosis precoz (Robbins, 1997).

**Tetralogía de Fallot.** Los cuatro signos cardinales debidos al desplazamiento antero- superior del tabique infundibular son: CIV, dextroposición de la aorta cabalgada sobre la CIV, estenosis pulmonar con obstrucción del cono de salida del ventrículo derecho e hipertrofia del ventrículo derecho.

La tetralogía de Fallot puede estar asociada a otras cardiopatías. La cianosis está presente desde el nacimiento o puede presentarse poco tiempo después. La gravedad de los síntomas está en relación directa con el grado de obstrucción de la salida del ventrículo derecho. Cuando la CIV es grande y la

estenosis pulmonar leve, existe un cortocircuito de izquierda a derecha sin la presencia de cianosis. En caso de existir una estenosis pulmonar más grave produce un cortocircuito de derecha izquierda y cianosis (Arqué y Quero, 1980).

**Transposición de grandes arterias.** Origen anómalo de la aorta en el ventrículo derecho y de la arteria pulmonar en el ventrículo izquierdo. El pronóstico depende de la gravedad de la hipoxia tisular y de la capacidad del ventrículo derecho de mantener el flujo aórtico, sin tratamiento la mayoría de los casos muere en los primeros meses. Este tipo de cardiopatía es más frecuente en hijos de madres diabéticas. (Quero, et al., 1980).

**Tronco arterioso común.** Esta cardiopatía está asociada a varios defectos concomitantes. Básicamente es un trastorno del desarrollo en que fracasa la separación de la aorta y de la arteria pulmonar produciendo así una CIV infundibular con un único vaso que recibe sangre de ambos ventrículos. Los pacientes presentan cianosis precoz por cortocircuitos de derecha a izquierda, finalmente el flujo se invierte y desarrolla hipertrofia del ventrículo derecho con hipertensión vascular pulmonar.

**Anomalías congénitas obstructivas.** Esta clasificación incluye la coartación de la aorta, la estenosis o atresia de la válvula pulmonar con tabique interventricular intacto y la estenosis y atresia de la válvula aórtica (Robbins, 1997).

**Coartación de la aorta.** Es una constricción o estrechamiento de la arteria aorta, en el 50% de los casos es un trastorno aislado y en el resto se asocia con otras anomalías. En la mayoría de los casos existe cardiomegalia por sobrecarga crónica de presión. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización y de la gravedad de la constricción, clasificándose así en los tipos: coartación posductual y preductual. La primera representa la mayor parte de este tipo de alteraciones.

Las cardiopatías congénitas clínicamente se subdividen en dos grandes grupos: No cianógenas o acianógenas (Guadalajara, J.L., 2006, p.1035- 1040).

**No cianógenas o acianógenas.** Este tipo de malformaciones congénitas se caracterizan por tener alguna alteración estructural de las válvulas cardíacas, de los grandes vasos o de las paredes ventriculares (fibroelastosis endocárdica, síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico). En estas malformaciones puede existir algún tipo de comunicación ya sea intracardiaca o intravascular pero la sangre oxigenada pasa hacia las cavidades derechas (cortocircuito arteriovenoso), por lo que no aparece cianosis. Las cardiopatías acianógenas son las más frecuentes y también las más diversas, ya que su única característica común es la que las define: la ausencia de cianosis en su presentación clínica. Dentro de este tipo de cardiopatía están las de cortocircuito de izquierda a derecha, que constituyen algo más del 50% del total de las cardiopatías congénitas, las cardiopatías obstructivas del corazón izquierdo, y otras menos frecuentes como las insuficiencias valvulares y las

cardiopatías obstructivas derechas no cianóticas (Keane et al., 2006; Sadowski, 2009, Medrano y Torrent, 2009).

**Cianógenas.** Comprenden las malformaciones cardiacas congénitas que se acompañan de cianosis. En sus características estructurales este tipo clínico de cardiopatías tienen cortocircuitos venoarteriales en las que la sangre aún no ha sido oxigenada por los pulmones, pasando así por un defecto septal intracardiaco o por un conducto persistente hacia la circulación general, por lo que produce la cianosis, los ejemplos más comunes son la tetralogía de Fallot, la transposición de los grandes vasos, estenosis pulmonar asociada a la comunicación interauricular o la doble vía de salida del ventrículo derecho. (Ricardo, 2006).

## **1.2. Electroencefalograma.**

### **1.2.1. El electroencefalograma convencional.**

El electroencefalograma (EEG) es uno de los exámenes paraclínicos más usados en neurología. Consiste en el registro de la actividad eléctrica cerebral espontánea. Este registro refleja las corrientes eléctricas que fluyen por el espacio extracelular de múltiples redes neuronales y éstas a su vez, reflejan los efectos sumados de innumerables potenciales sinápticos excitatorios e inhibitorios sobre las neuronas corticales. Esta actividad espontánea de las neuronas corticales se ve influida en gran medida por las estructuras subcorticales, en particular el tálamo y la formación reticular de la parte alta del tallo cerebral (Ramos-Argüelles et al., 2009).

La historia de la electroencefalografía se resume en el siguiente cuadro. (Martínez, y Rojas, 1998).

Cuadro No. 2. Historia de la electroencefalografía.

Año	Autor	Hecho
1790	Luis Galvani	Demostró la presencia de actividad eléctrica en los tejidos vivos al estimular un nervio observando como respuesta la contracción muscular llamándolo "electricidad animal".
1796	Alessandro Volta	Inventó la pila eléctrica. Que sirvió de base para los siguientes experimentos.
1874	Caton	Descubrió la presencia de actividad eléctrica en el cerebro de animales vivos.
1890	Beck y Von Marxow (en forma independiente)	Registraron potenciales occipitales al iluminar los ojos de los animales en experimentación
1895	Einthoven	Construyó el galvanómetro que permitió hacer registros de la actividad eléctrica del corazón y más tarde del cerebro con los trabajos de Berger publicados en 1929.
1920	Alexander Forbes	Registró potenciales electroencefalográficos espontáneos.
1929 a 1938	Hans Berger	Considerado como el padre de la electroencefalografía. Logró elaborar amplificadores con una sensibilidad de 1 mV/cm. Con la que logró registrar la actividad cerebral del ser humano. Publicó su primer reporte sobre las ondas alfa humanas.
1943	Mattews	Elaboró el amplificador de entrada diferencial con sistema de registro de inscripción con tinta. Desarrollado en etapas sucesivas por Grass llegándose a eliminar interferencias originadas por artefactos ambientales y fisiológicos.

En los años siguientes el interés en el campo de la electroencefalografía creció considerablemente, se realizaron trabajos longitudinales que contribuyeron de manera importante al conocimiento de la maduración del EEG. En el campo de la neonatología constituye una rama especial de la electroencefalografía. La etapa neonatal en niños prematuros y a término plantea numerosos problemas de naturaleza diversa: electrofisiológica, técnica e incluso de interpretación. La edad es de particular relevancia para evaluar el desarrollo y maduración del

EEG en los infantes. Se mide en semanas y es imprescindible que se tome el momento de la concepción como punto de partida, por lo que en un niño pequeño es mejor hablar de edad concepcional (Otero, 2001).

**La edad concepcional.** El proceso de maduración del sistema nervioso comienza en la vida intrauterina, esto hace que el EEG dependa menos de la edad gestacional (EG) que es el tiempo transcurrido entre el inicio de la última menstruación y el momento del nacimiento, que de la edad concepcional (EC), la cual se calcula sumando la edad gestacional y el tiempo transcurrido desde el nacimiento: es decir:  $EC = EG + EDAD$ .

A continuación se describen las principales características: electroencefalográficas observadas en el estado de sueño y vigilia en los niños recién nacidos a término hasta los primeros 3 años de edad. En primer lugar es importante describir los siguientes grafoelementos (Martínez, y Rojas, 1998).

**Ondas lentas.** Elementos registrados con mayor frecuencia en el estado de sueño, más prominentes en regiones posteriores y más abundantes a medida que avanza el sueño.

**Ondas agudas del vértice.** Se caracterizan por tener inversión de fase y mayor amplitud a nivel del vértice. Son bilaterales, sincrónicas y pueden extenderse a otras regiones.

**Husos de sueño.** También conocidos como “trenes sigma”. Son elementos rápidos de 11 a 15 Hz, siendo más frecuentes de 12 a 14 Hz, su distribución es amplia sobre todos en regiones centrales, se presentan de manera simultánea siendo simétricos en ambos hemisferios.

**Complejos K.** Grafoelementos que forman una a dos ondas amplias que semejan a las ondas del vértice pero menos agudas, pueden ser trifásicas o bifásicas seguidas de trenes sigma.

**Ondas agudas occipitales.** Se les llama también ondas lambda o lambdaideas. Son ondas de morfología triangular, monofásicas, positivas presentes durante el sueño en las regiones occipitales.

### **Características del electroencefalograma en recién nacido a término.**

(Delmonica, 1984; Duffy et al., 1989).

Los cambios electroencefalográficos en el recién nacido forman parte de manifestaciones fisiológicas múltiples que reflejan el proceso de maduración del SNC. Por esa razón en estas etapas de la vida es imprescindible realizar estudios poligráficos que incluyan, además del registro del EEG, las siguientes mediciones:

- a) Frecuencia cardíaca y su variabilidad.
- b) Movimientos respiratorios,
- c) Cambios en el tono muscular.
- d) Movimientos oculares.
- e) Observación de la conducta del niño.

A partir de estas variables fisiológicas y conductuales se definen “los estados funcionales del recién nacido” 1) Sueño quieto o tranquilo o NO MOR, 2) sueño activo o MOR, 3) sueño transicional o indeterminado y 4) vigilia.

El recién nacido pasa aproximadamente 70% del tiempo dormido, este estado se ve interrumpido por períodos breves de vigilia, por lo cual los estudios electroencefalográficos generalmente se toman durante el sueño, es también cuando ocurren las mayores variaciones en los registros. Se enlistarán a continuación las características principales de cada fase de sueño espontáneo.

### **Sueño tranquilo.**

a) Ojos cerrados.

b) Respiración irregular.

c) Tono muscular conservado

d) Ausencia de movimientos oculares.

e) Ausencia de movimientos faciales (excepto el chupeteo).

g) EEG: pueden diferenciarse dos patrones de EEG durante el sueño tranquilo en el recién nacido a término: el primero es la actividad de ondas lentas continuas de 0.5 a 2 Hz. y de gran amplitud que observan más en regiones occipitales; a las ondas lentas puede superponerse actividad más rápida de 18 a 25 Hz. El segundo es el llamado *tracé alternant*, que consiste en episodios de ondas de gran amplitud entre 1 a 3 Hz, generalizadas, con una duración promedio entre 2 a 6 segundos; este patrón alterna con periodos de bajo voltaje de duración similar (entre 4 y 8 segundos), este trazado suele desaparecer a las 3 a 4 semanas de vida.

**Sueño activo.**

- a) Ojos cerrados, alternancia entre abrir y cerrar los ojos.
- b) Respiración irregular periódica.
- c) Ausencia de tono muscular.
- d) Movimientos oculares rápidos, al inicio son básicamente verticales; varían desde movimientos leves a intensos de giro que ocasionalmente puede acompañarse de apertura de ojos.
- e) Variabilidad total de la frecuencia cardíaca mayor de 15 latidos por minuto.
- f) Movimientos faciales (sonrisas, muecas, suspiros, fruncimiento del entrecejo) y corporales (retorcimientos y estiramientos, movimientos de las extremidades, vocalizaciones)
  
- g) EEG. El trazado más característico es de actividad mediana. Consiste en ondas de cierta ritmicidad de una frecuencia entre 4 y 8 Hz de amplitud relativamente baja (menor de 50  $\mu$ V). Puede presentarse también un trazado de baja amplitud continuo con ondas lentas superimpuestas de forma intermitente o continua.

**Sueño transicional.** Se les denomina así a aquellos períodos de sueño que muestran algunas características ya mencionadas y que no pueden ser clasificados como sueño tranquilo o activo. Ocurre entre períodos de sueño tranquilo y activo, al inicio del sueño y en la transición sueño- vigilia. No es uniforme, es decir, no se presenta con el mismo patrón. Los ojos permanecen cerrados y pueden presentar criterios mezclados de los principales estados de sueño. El sueño transicional disminuye de manera progresiva con el desarrollo.

El recién nacido tiene ciclos de sueño de 45 a 60 minutos, de los cuales cerca del 55% corresponden al sueño activo y el resto a sueño tranquilo y transicional.

**Vigilia.** El despertar espontáneo en el recién nacido ocurre en el sueño activo.

Las características básicas son:

- a) Ojos abiertos, vocalizaciones, o ambos, con presencia o no de movimientos corporales gruesos.
- b) Presencia de tono muscular.
- c) Respiración irregular.
- d) Frecuencia cardíaca variable (depende de la actividad del bebé: llanto, alimentación, agitación).
- e) EEG. El patrón electroencefalográfico de la vigilia tranquila es muy semejante al de la actividad mediana que se presenta en el sueño activo.

### **Características del electroencefalograma en el primer año de vida.**

(Niedermeyer, 2005).

En los 2 a 3 primeros meses de vida se produce una transición gradual del patrón neonatal infantil. En las primeras ocho semanas después del nacimiento desaparecen algunos patrones electroencefalográficos característicos del recién nacido a término sano. El *trace alternant*, desaparece entre la tercera y cuarta semana de vida postnatal. En el recién nacido sano el patrón más frecuente es el estado de sueño activo, aunque poco a poco se incrementa el

tiempo de sueño tranquilo hasta quedar bien establecido alrededor de la cuarta semana de vida. Durante las 4 semanas siguientes, de manera progresiva este tipo de sueño se va convirtiendo en el dominante.

**Vigilia.** Hacia los tres meses de vida aparecen variaciones en el trazado con el cierre y apertura de ojos. En el cierre de ojos aumenta la ritmicidad y el voltaje en regiones occipitales. La actividad delta irregular de 2 a 3 Hz que predominaba alrededor de los dos meses es sustituida gradualmente por ondas rudimentarias de 3 a 4 Hz. (ocasionalmente rítmicas) en derivaciones occipitales entre el tercer y cuarto mes; este ritmo se hace más estable y mejor organizado hacia los cinco meses y aumenta su frecuencia hasta llegar a los 5 Hz. Paulatinamente, hasta los 12 meses, continua aumentando la ritmicidad y prácticamente desaparece la asincronía interhemisférica. La frecuencia de base también aumenta hasta alcanzar un valor promedio entre 6 y 7 Hz y un rango de amplitud entre 50 y 100  $\mu\text{V}$  al primer año.

**Sueño.** Antes de los 5 a 8 meses de edad la transición de vigilia a sueño se muestra como un proceso de enlentecimiento gradual dentro del rango delta de frecuencias. No se puede distinguir un período claro de adormecimiento o somnolencia, este se empieza a individualizar claramente a partir de los seis meses de edad, se caracteriza por una ritmicidad intensa en el rango de 4 Hz con una gradual aceleración hasta 5 a 6 Hz en los meses siguientes. Este patrón muy rítmico dentro de la banda theta se conoce como “hipersincronía hipnagógica” o “actividad theta hipnagógica”. El máximo de actividad theta rítmica se localiza en regiones centroparietales, mientras que el ritmo occipital

puede ser más lento. En apariencia coexisten en este periodo dos patrones tetha.

**Sueño tranquilo.** A partir de los tres meses de vida es más clara la diferenciación entre los estados de sueño. El sueño tranquilo está dominado por actividad muy lenta (0.5 a 3 Hz) con amplitudes que oscilan entre 100 y 200  $\mu\text{V}$  sobre el área occipital. Después del tercer mes la actividad oscila entre 4 a 5 Hz y 50 a 100  $\mu\text{V}$ . Es frecuente la presencia de husos de sueño de 12 a 15 Hz, los cuales aparecen al inicio a los dos meses de edad, básicamente sobre regiones centrales y parietales, en forma de arco, en ocasiones de forma puntiaguda, asimétricos, que fluctúan entre ambos hemisferios. Esta asincronía se mantiene hasta los tres años de edad. En cuanto a la duración de los husos, estos pueden ser cortos a los dos meses y a partir de los tres meses aumentan en longitud y amplitud. Pueden alcanzar una duración hasta de 10 segundos, esta longitud declina, a la vez que aumenta su frecuencia de aparición en la segunda mitad del primer año de vida.

Las ondas agudas del vertex u ondas V y los complejos K de hacen frecuentes alrededor de los 5 meses y pueden ser de gran voltaje a esa edad. Las ondas V son de polaridad negativa; su amplitud puede alcanzar hasta 250  $\mu\text{V}$  y su duración hasta de 200 milisegundos. Los complejos K consisten en una onda semejante a las ondas V precedida por una onda lenta positiva. Ambos grafoelementos (ondas V y complejos k) pueden surgir como respuesta hacia algún estímulo sensorial de cualquier naturaleza o presentarse sin estímulos aparentes.

**Sueño activo.** Durante el primer año de vida hay un notable declive del tiempo total que el niño permanece en sueño activo; esta fase que dominaba el sueño del recién nacido disminuye a 40% entre los 3 y 5 meses y en un 30% al año de edad. El inicio del sueño activo gradualmente se retrasa a lo largo de este año. El registro del EEG se caracteriza por cierta mezcla de actividades delta y theta a la que se agrega la aparición de transitorios de ondas agudas lentas de 2 a 4/seg en regiones occipitales.

### **Características del electroencefalograma de los niños de 1 a 3 años.**

(Niedermeyer, 2005; Sheldon, 1996).

**Vigilia.** Es común que el trazado muestre una mezcla de actividad alfa y theta. Paulatinamente el ritmo de base posterior se mueve de la parte alta de la banda theta a la baja de theta. En promedio la frecuencia se encuentra entre 6 y 7 Hz hacia los dos años y entre 7 y 8 Hz a los tres años. La respuesta de bloqueo alfa a la apertura de ojos se intensifica a esa edad. La evolución del ritmo posterior de theta a alfa está sujeta a diversas variaciones en el segundo y tercer años. La frecuencia puede variar de 5 a 10 Hz.

**Sueño.** Durante el adormecimiento el registro está dominado por actividad theta hipnagógica. En esta etapa comienza a aparecer el patrón más maduro de disminución de amplitud de la actividad de base que acompaña a la somnolencia. El sueño inicia con el trazado de ondas lentas (sueño tranquilo del recién nacido y del lactante). La actividad theta es sustituida por ondas

lentas de 1 a 3 Hz de gran voltaje y ondas de 4 a 6 Hz de voltaje medio. La amplitud máxima se encuentra en las regiones occipitales. Aparecen husos de sueño de 12 a 14 Hz en las regiones centroparietales inicialmente poco simétricos pero gradualmente son reemplazados por husos simétricos básicamente localizados en el vertex. Durante el sueño profundo surgen husos en regiones frontales medias y anteriores, que pueden observarse simultáneamente con los del vertex. El sueño de movimientos oculares rápidos o sueño MOR (sueño activo del recién nacido y el lactante) rara vez se observan en un registro común de laboratorio. En estudios especiales el sueño MOR inicia con signos de desincronización del EEG, aunque siguen predominando las ondas lentas entre 2 a 5 Hz. Las ondas V y los complejos K son muy prominentes a esta edad, aunque menos agudos que los del lactante.

En resumen, los cambios maduracionales del EEG más prominentes ocurren durante el primer año de vida. En este periodo el individuo pasa por etapas de actividad fisiológica diferente (estados funcionales). De acuerdo con ello el EEG muestra básicamente tres patrones: ondas muy lentas, *tracé alternant* y actividad mediana. Los principales cambios electroencefalográficos durante el sueño relacionados a la maduración del SNC se resumen a continuación (Otero, 2001).

1. El inicio del sueño cambia de sueño activo a sueño tranquilo.
2. Aumenta la cantidad total de sueño de ondas lentas. Desaparece el *tracé alternant* alrededor de los 2 a 3 semanas de edad.

3. Inicia el periodo de somnolencia caracterizado hasta los tres años de edad por la actividad theta hipnagógica, misma que desaparece. Aparición gradual del patrón de aplanamiento y enlentecimiento del EEG en el adormecimiento.
4. Aparecen grafoelementos típicos del sueño de ondas lentas: husos y espigas de sueño (ondas V, humps) y complejos K. La maduración los hace menos frecuentes, más sincrónicos y menos afilados.
5. Se impone gradualmente el patrón de desincronización del EEG en sueño MOR que sustituye, paulatinamente, a la actividad mediana del lactante y la mezcla de ondas lentas del infante.
6. El cambio fundamental que se observa en el EEG con la edad, en estado de vigilia es el aumento progresivo de la frecuencia y la disminución de la amplitud de la actividad de base, así como la aparición de la reactividad a la apertura de los ojos (desincronización) y el establecimiento de un gradiente anteroposterior de amplitud y frecuencia. De forma progresiva los ritmos más lentos y de mayor amplitud (delta y theta) son sustituidos por los más rápidos y de menor voltaje (alfa y beta).
7. La velocidad de desarrollo (cambios por año de edad) es mayor en mujeres que en hombres.

### **1.2.2. EEG cuantitativo.**

El avance en las técnicas computacionales ha contribuido al desarrollo del llamado electroencefalograma cuantitativo que permite una evaluación más objetiva de la actividad eléctrica cerebral, así como la producción de mapas topográficos que simplifican su interpretación (Otero, 2011).

El EEG cuantitativo (EEGq) abrió nuevas posibilidades para diferentes estudios neurofisiológicos particularmente con el análisis de frecuencias del EEG y experimentó un cambio significativo a partir del método neurométrico introducido por John et al. (1980). La neurometría permite una estimación precisa, cuantitativa y reproducible de la desviación de las medidas espectrales

de un individuo en relación con un grupo normal de referencia; y permite la identificación de subgrupos de pacientes con diferentes patrones de anomalías fisiopatológicas dentro de grupos que muestran síntomas clínicos similares (John y Prichep, 1995).

Para llevar a cabo este análisis de frecuencias, se selecciona un grupo de segmentos de EEG libres de artefacto y de actividad paroxística, y en cada uno se calcula la transformada rápida de Fourier. Por medio de este análisis se descompone la señal original en una serie de ondas sinusoidales de diferentes frecuencias, cada una de las cuales tendrá una amplitud y una fase características de acuerdo con las peculiaridades de la señal. A partir de esto se calcula el espectro de potencia, que es una gráfica de la potencia en función de la frecuencia, es decir, del cuadrado de la amplitud de la senoide en cada frecuencia. (Harmony, T., Fernández –Bouzas, A., 1995)

El análisis de frecuencias se realiza utilizando las potencias correspondientes a cada frecuencia (análisis de banda estrecha), o bien pueden agruparse por bandas, para lo cual se utilizan los límites de frecuencia de los ritmos electroencefalográficos (análisis de banda ancha).

Así en cada lugar de registro o en una pareja de ellos se pueden calcular las medidas de potencia absoluta (PR), potencia relativa (PR), frecuencia media (FM), relación de potencias (RP) y coherencia (COH). A todas estas medidas se les conoce como medidas espectrales de banda ancha (MEBA).

La PA es el área bajo la curva del espectro. La PR representa el porcentaje de actividad en una banda con respecto a la potencia total y se calcula como el valor de la PA en esa banda entre la suma de los valores de PA de todas las bandas. La FM es el valor de frecuencia que divide en dos mitades el área bajo la curva de todo el espectro o de una banda. La RP es el cociente de las potencias absolutas entre dos derivaciones cualesquiera y es una medida de la simetría entre los valores de potencia de dichas derivaciones. La COH es una medida de la covariación de los espectros correspondientes a dos derivaciones (Harmony, T., Marosi, E., Fernández, T., Bernal, J., Silva, J. et al., 1994).

Se ha demostrado que la PA varía con la edad y para conocer si el mapeo es normal o no en un paciente los valores de la PA en cada banda se transforman en valores Z, una vez obtenidos los mapas Z estos se comparan con los valores de sujetos normales que indican si existen desviaciones o se encuentran dentro del rango esperado para la edad. El valor Z se calcula de la siguiente manera:

$$Z_{PA\Delta} = \frac{PA\Delta(\text{sujeto}) - PA\Delta \text{ promedio (población normal)}}{D. E. PA\Delta \text{ (población normal)}}$$

En donde:

$Z_{PA\Delta}$  = Valor Z de la potencia absoluta de la banda delta (puede ser para cualquier banda).

$PA\Delta$  = Potencia absoluta de la banda delta.

D.E. = Desviación estándar.

El resultado indican si el sujeto se encuentra por encima o debajo de la norma, por ejemplo, si se encuentra por debajo de dos desviaciones estándar se considera anormal (Harmony, y, Fernández – Bouzas, 1995).

En general se consideran anormales los valores Z mayores a 2 desviaciones estándar de las PAs y PRs delta y theta. Así como los valores inferiores a -2 desviaciones estándar de las PAs y PRs alfa y beta.

El análisis de frecuencias del EEG ha demostrado ser un método muy útil para estudiar tanto a los pacientes con lesiones cerebrales como a los pacientes con disfunciones del sistema nervioso central. Se ha estudiado el grado de precisión diagnóstica de los parámetros espectrales de banda ancha en pacientes con tumores cerebrales tomando como criterio de verdad la lesión comprobada por la resonancia magnética. Se ha señalado la importancia de la banda delta así como el hallazgo más común en los tumores de la sustancia blanca. (Ricardo, et al. 2002).

### **1.3. Neurodesarrollo.**

La Exploración Neurológica es un procedimiento común en las salas de cuidados intensivos neonatales, factores de riesgo como prematurez , bajo peso, y las complicaciones perinatales y prenatales que se hubieren presentado, son situaciones que predisponen a los niños a sufrir alteraciones que amenazan su vida, o le generan secuelas futuras; las del sistema nervioso cuando no son severas pueden cursar desapercibidas en las primeras etapas de la vida, lo que provoca un diagnóstico tardío y el retraso consecuente en su manejo (Amiel-Tison, Claudine, L. 1984), de ahí la importancia de revisar constantemente los procedimientos utilizados para medir el funcionamiento del sistema nervioso y particularmente el de aquellos en los que se sospecha que esta alterado. Un estudio completo debe incluir una historia clínica que contenga datos del momento y grado de exposición a dichos factores de riesgo y una exploración clínica suficiente, esta afirmación no debe solo restringirse a considerar cuales son los mejores reactivos que se deben aplicar, sino considerar también las destrezas y habilidades del sujeto que la realiza, así como la sensibilidad y especificidad diagnóstica demostrada por la prueba (Prechtl, 1977).

Tradicionalmente el examen neurológico del neonato, se ha realizado para medir la edad gestacional a partir de una selección de maniobras que miden comportamientos madurativos ampliamente descritos, requieren para su aplicación un tiempo relativamente corto y no implican para su aprendizaje un proceso de estandarización complejo o difícil. Una de las neurólogas

neonatales más significativas de sus tiempos, MADAME SAINT ANNE Dargassies en su obra Desarrollo Neurológico del Recién Nacido de Término y Prematuro, una de las más completas en su género, comprobó que por medio del examen neurológico se podría determinar de manera correcta y con un mínimo de errores la edad fetal (Dargassies, 1977).

En la primera parte de esta obra describe neurológicamente al recién nacido de término, dando respuesta a varias interrogantes que se señalaban sobre sus comportamientos. En la segunda parte se refiere al prematuro, describiendo la ontogénesis del sistema nervioso central a partir de la segunda mitad del embarazo, contribuyendo a comprender los distintos niveles que se conocen en el desarrollo de cada comportamiento. Y en la tercera y última parte aborda el diagnóstico neurológico de la edad gestacional, aportando un nuevo sistema de referencia, demostrando su valor y superioridad sobre la edad calculada por fecha de última menstruación o el examen madurativo de las diferentes estructuras físicas del neonato. Desafortunadamente este sistema de referencia no ha corrido la misma suerte, cuando se busca establecer el grado de asociación de los hallazgos clínicos normales o patológicos, con el tipo y magnitud del daño neurológico sufrido en el período neonatal, además de su pobre poder de predicción acerca del cuadro neurológico del sujeto varios meses o años más tarde, ya que se ha encontrado que para cada niño existe una capacidad compensadora del sistema nervioso diferente, que está influida al mismo tiempo por las condiciones ambientales en que el lactante crece (Townen, 1986).

La búsqueda de asociaciones de las expresiones clínicas neurológicas (signos) derivadas de la morbilidad pre, trans y neonatal y su valor pronóstico para el diagnóstico temprano de secuelas del desarrollo tardías, ha abierto un campo amplio de investigación, sin que a la fecha haya consenso sobre los procedimientos para una detección “óptima”, por ejemplo número y tipo de reactivos que deben utilizarse, momento idóneo para la exploración, condición fisiológica del sujeto al momento de la exploración, forma de interpretación etc.

Históricamente dos grandes propuestas teóricas tratan de responder estas preguntas: En primer lugar las pruebas diagnósticas basadas en la medición del desarrollo alcanzado por cada conducta en una secuencia conocida (Dargassies, S, Saint – Anne, 1977; Moreno, et al., 1982) actualmente de las más utilizadas en nuestro medio; y en segundo lugar las pruebas diagnósticas que registran signos neurológicos específicos (no esperados en secuencias del desarrollo) (González, y Moya 1996; Capute, 1978).

A favor de la primera Thomas estableció en su exploración neurológica neonatal la importancia de describir los patrones de comportamiento del tono pasivo y activo como indicadores de normalidad o anormalidad, señalando lesiones diferentes, dependiendo de su localización. Para él, las lesiones de corteza cerebral se asocian con mayor frecuencia a disminución de la extensibilidad muscular y aumento del tono pasivo, y las lesiones cerebelosas se asocian con alteraciones en el tono activo (reacciones de enderezamiento) y disminución del tono pasivo (Thomas, et al., 1960).

A favor de la segunda autores como Volpe, (1989) y Avery (1985) mencionan que el examen neurológico neonatal es consistente y válido en ciertos tipos de daño y conforme a su condición gestacional al nacer. Como en el recién nacido a término la lesión parasagital que se expresa con signos de debilidad en la cintura escapular y región proximal de las extremidades superiores, o la lesión de sustancia blanca periventricular en el nacido prematuro, con debilidad de las extremidades inferiores; ambas evolucionan hacia cuadriparesia o diplejía. Sin embargo, en contraposición, otros autores (Kenneth, 1996) han señalado, lo inespecífico de las respuestas neurológicas durante esta etapa de la vida y su poca utilidad para diagnosticar el daño cerebral.

Ante la diversidad de opiniones, surgen sin lugar a dudas, interrogantes para la evaluación, e interpretación de los signos neurológicos neonatales (clonus, temblores, convulsiones, retrasos, etc.); uno, es su significado diagnóstico como resultado del desarrollo alcanzado en el proceso ontogénico, dos el significado diagnóstico inherente a las condiciones de morbilidad sufrida antes y durante el nacimiento, o como efecto de un daño específico y tres el significado adaptativo de los signos, como elementos, que posibilitan, dificultan o desvían el desarrollo.

Con objeto de explorar las respuestas neurológicas de estos niños considerando estos tres aspectos, en México se ha diseñado un instrumento de evaluación neuroconductual del neonato (EVANENE) que mide del aspecto madurativo del examen, la presencia de signos neurológicos específicos correspondientes a aspectos de cambio cualitativo en los comportamientos

atribuibles al daño cerebral sufrido. A partir de la combinación de estos dos elementos se puede inferir el significado funcional adaptativo de cada respuesta. Considerar el grado de inmadurez de cada niño y la gravedad del signo neurológico específico que le acompaña entre otras ventajas, proporciona la posibilidad de observar la gama de comportamientos del signo que va mas allá del simple retraso y la capacidad adaptativa que el niño puede expresar en cada conducta, ante las demandas del medio influenciadas por el signo.

Finalmente a partir de esta caracterización se puede proporcionar un referente clínico útil, para las estrategias que colaboren en el progreso del desarrollo infantil a través de la intervención temprana y probablemente un instrumento con mayor sensibilidad para la detección de la enfermedad (Alvarado et al., 2010).

Descripción de las características generales del instrumento de valoración neuroconductual neonatal (EVANENE)

El examen consta de 48 reactivos, de los cuales solo 30 describen la evaluación madurativa, el resto de ellos no cambian sustantivamente con la maduración con lo que su valor pronóstico y su secuencia es poco conocida.

Se presenta en cuatro columnas de acuerdo al siguiente formato:

Nombre: del reflejo o maniobra específica.

Calificación Madurativa: Puntaje alcanzado de acuerdo a La ontogénesis descrita para cada conducta en diferentes edades de gestación a partir de las 28 semanas del embarazo. La calificación se realiza primero, identificando el nivel ontogénico para cada conducta y el puntaje que le corresponde, segundo se obtiene el puntaje total alcanzado a partir de la suma de puntos obtenidos en cada reactivo de este rubro, el resultado corresponde a la edad neurológica madurativa calculada de acuerdo a la siguiente tabla:

Gestación	Puntuación
28 semanas	0
30 semanas	10
32 semanas	19
34 semanas	39
36 semanas	52
38 semanas	69
40 semanas	76

Calificación de Signos Neurológicos: Procedimiento mediante el cual se identifica retraso o persistencia de comportamientos primitivos, y desviaciones en la secuencia ontogénica de adquisición.

Se reportan los signos neurológicos encontrados en cada reactivo conforme a los siguientes criterios

- Ausente. Si su conducta es la esperada.
- Retraso. Si su conducta corresponde a uno de los patrones anteriores descritos en la secuencia esperada.
- Asimetría. Si los comportamientos y conductas entre dos segmentos iguales del cuerpo difieren.
- Hipo-reactivo. Si estando despierto, tiene un umbral alto de respuesta ante los estímulos del medio externo o específicos provocados.
- Hiper-reactivo. Si estando despierto, tiene un umbral bajo de repuesta ante estímulos específicos provocados, después de 3 intentos se habitúa.
- Hiper-reactivo Generalizado (espontáneo). Si estando despierto, tiene un umbral bajo de repuesta ante los estímulos inespecíficos del medio externo provocados por su conducta espontánea. Generalmente sin habituación y con reacción asociada.
- Hipomovilidad. Cuando la intensidad, amplitud y la frecuencia en los rangos de movimiento es menor a la esperada respecto a su edad corregida.
- Hipermovilidad. Cuando la intensidad, amplitud y la frecuencia en los rangos de movimiento es mayor a la esperada respecto a su edad corregida.

- Hipotono. Cuando los rangos de movimiento, extensibilidad, pasividad refleja, postura y consistencia muscular, presentan resistencia muscular disminuida que no corresponde a su desarrollo y tienen un retraso de más de 4 semanas respecto a su edad corregida.
- Hipertono. Cuando los rangos de movimiento, extensibilidad, pasividad refleja, postura y consistencia muscular, presentan resistencia muscular aumentada que no corresponde a su desarrollo, respecto de su edad corregida.
- Fluctuante. Se refiere a los cambios constantes que se presentan en el tono durante el estado de alerta, provocados por los cambios de postura.

Calificación del Nivel de Organización Funcional Adaptativa: Se infiere de acuerdo a la forma funcional de adaptación de cada conducta ante el daño, a partir del grado de maduración neurológico alcanzado, y la presencia y gravedad de los signos neurológicos observados.

Para cada reactivo explorado se realiza la interpretación individual de forma inferencial a partir de las expresiones madurativas y signológicas observadas en el niño. Usa tres categorías, para calificar las alteraciones:

- Conductas que únicamente pueden interpretarse, como retraso en su adquisición, sin presentarse desviaciones en su secuencia ontogénica.

- Conductas que a la observación aparecen como desorganizadas, por algún grado de desviación en la secuencia ontogénica de adquisición, o inconsistentes en su expresión.

- Conductas distorsionadas que expresan patrones primitivos en la ontogenia o signos neurológicos francos (hipotono extremo, opistótonos, patrón de tijera, pulgar aducido, persistencia o ausencia de reflejos primitivos, asimetrías, convulsiones etc.).

La interpretación general se realiza de la misma forma inferencial a partir de las expresiones madurativas y signológicas del patrón dominante observado

Retraso en la conducta: si se adapta con retraso leve o moderado (menor de 4 semanas) respecto a su edad corregida ej. Búsqueda, prensión, o marcha automática débil. Signos neurológicos aislados y falta de alguna conducta interactiva (Fijación visual, respuesta al sonido).

Desorganizado: si presenta conductas inconsistentes con posibilidad de adaptación, por retraso de 2 a 4 semanas y signos correspondientes a un sistema o subsistema funcional por ejemplo: Hipotono o Hipertono moderado, o alteraciones leves o moderadas en la motilidad espontánea.

Daño neurológico: si presenta conductas distorsionadas o signos neurológicos francos generalizados o localizados en dos o más subsistemas funcionales sin posibilidad de adaptación por ejemplo: convulsiones, patrón de tijera, pulgar en

aducción permanente, patrón de batracio (retraso severo mayor de 4 semanas) (Alvarado, et al., 2010).

#### **1.4. Alteraciones en el sistema nervioso en pacientes con cardiopatías congénitas.**

Las cardiopatías congénitas tienen una incidencia estimada de alrededor de de 2.5 a 3 por 1000 nacidos vivos (Hoffman y Kaplan, 2002) cuyo diagnóstico y operación precoces evitan el daño subsiguiente y progresivo de órganos vitales como corazón, pulmones y sistema nervioso central, principalmente (Vaillant et al., 2007).

Los avances en las técnicas quirúrgicas y los cuidados médicos en niños portadores CCS han conllevado un incremento en la supervivencia de estos pacientes. Actualmente la mayoría de estos niños sobrevivirán hasta la adultez, sin embargo, más de la mitad de ellos presentarán alguna forma de trastorno del neurodesarrollo (Palencia, 2002; Majnemer et al., 2008).

Estudios realizados en diferentes instituciones en niños con varios tipos de cardiopatías muestran patrones muy similares en la valoración del neurodesarrollo en comparación de los infantes prematuros, siendo el perfil de neurodesarrollo de estos niños cualitativamente similar al de los niños prematuros (Licht et al., 2006, 2009; Massaro et al., 2008; Miller et al. 2007; Galli et al. 2004).

Limperopoulos et al. (1999, 2000) observaron en niños menores de dos años portadores de CC severas y que no habían recibido tratamiento quirúrgico correctivo, que en el 50% de los recién nacidos se presentaban anomalías neurológicas, entre ellas hipotonía, hipertonía, actividad nerviosa exaltada, asimetrías en la motricidad y disminución del reflejo de succión. En el grupo de lactantes se observaron hipotonía, letargia y asimetría en la motricidad gruesa. Por otra parte, Dittrich et al. (2003) encontraron, en infantes cardiopatas candidatos a cirugía correctiva, anomalías neurológicas en general (33%), hipotonía (33%), hipertonía (17%), asimetrías (9%) y estrabismo (5%). Otros autores también han informado de la presencia de alteraciones neurológicas previo a cirugía (Donofrio y Massaro, 2010). Chock et al. (2006) en una cohorte de pacientes con CCs antes de la cirugía, encontraron crisis convulsivas, alteraciones del tono muscular o coreoatetosis en el 19% de los casos. Glauser et al. (1990) estudió bebés cerca del con síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, reportando que cerca del 38% de estos niños tuvieron un examen neurológico anormal o convulsiones antes de ser sometidos a cirugía

Por otra parte, en niños cardiopatas menores de 1 año que se han sometido a cirugía correctiva se ha observado un mejor cociente de desarrollo en comparación con aquellos que fueron sometidos a cirugía paliativa entre los cuales se presentó un mayor número de casos con discapacidades psicomotoras y diversas secuelas neurológicas (Dittrich et al., 2003).

Considerando estos antecedentes en el presente trabajo se presentan los resultados obtenidos al estudiar la actividad electroencefalográfica y el neurodesarrollo en un grupo de niños con CCS menores de 36 meses.

## **2. Planteamiento del Problema**

Los defectos congénitos del corazón están entre los defectos más comunes al nacimiento y cerca de un tercio de ellos requerirá alguna intervención quirúrgica en la infancia (Gillum, 1994). Hoffman y Kaplan (2002), reportan que la incidencia de las formas severas de las cardiopatías congénitas es aproximadamente de 2.5 a 3 por 1000 nacidos vivos y las moderadas de alrededor de 3 por 1000 nacidos vivos.

Existe controversia en cuanto al posible efecto adverso de las cardiopatías congénitas y/o las maniobras quirúrgicas sobre el funcionamiento y desarrollo del SNC. La mayoría de las investigaciones en este tema, han arrojado evidencias de un retraso en el desarrollo y déficits neurológicos en estos pacientes (Bellinger, 1991; Wray y Sensky, 2001), sin embargo, aún no hay resultados concluyentes. Dado que las cardiopatías congénitas ocupan el segundo lugar de malformaciones al nacimiento en nuestro país donde ha sido poco estudiada la repercusión sobre el neurodesarrollo de estos niños, es necesario investigar sobre este tema en niños mexicanos afectados para tomar medidas pertinentes al respecto.

## **3. Hipótesis**

En los niños portadores de cardiopatías congénitas severas existe retardo de leve a moderado en el neurodesarrollo general. Un porcentaje alto presentará alteraciones en el EEG tradicional. En el EEG cuantitativo se observará un retardo en la maduración.

## **4. Objetivos**

### **Objetivo general**

Determinar el posible impacto de las cardiopatías congénitas severas sobre la maduración del Sistema Nervioso Central por medio del EEG tradicional, el EEG cuantitativo y la valoración del neurodesarrollo.

### **Objetivos particulares**

1. Conocer las características a mediano plazo del registro del EEG tradicional y la valoración del Neurodesarrollo en niños portadores de cardiopatías congénitas severas.
2. Determinar si existe retardo en el desarrollo psicomotor durante los 3 primeros años de vida de los niños con cardiopatías congénitas severas.

## 5. Justificación

La incidencia de las cardiopatías congénitas en diferentes estudios es de 2.5 a 3 por cada 1000 nacidos vivos, (Hoffman y Kaplan, 2002). Ésta incidencia es similar a las reportadas en otros países (Games y Tronotis, 2006, Arredondo et al., 1990). El desarrollo de los niños con algún tipo de cardiopatía congénita generalmente se encuentra por debajo del promedio normal (Heusser et al., 1997). Se ha explorado la relación entre daño cerebral y cardiopatías congénitas antes y durante el tratamiento quirúrgico, mediante el estudio electroencefalográfico, encontrándose útil como herramienta de detección oportuna en el daño cerebral en estos pacientes (Viñals y Giuliano, 2002). Estudios de seguimiento han mostrado la presencia de anomalías neurológicas en pacientes cardiopatas antes del evento quirúrgico y posteriormente en cortes de tiempo hasta los 5 años (Somataniemi, 1995).

En base a la literatura consultada actualmente en México existen pocos estudios de seguimiento en donde se explore la actividad eléctrica cerebral así como los diferentes aspectos del desarrollo en niños portadores de cardiopatías congénitas severas en los primeros años de vida.

En el presente trabajo se investigó la repercusión de las CCS sobre el sistema nervioso central a través del EEG y el estudio del neurodesarrollo en los niños menores de 3 años con cardiopatías congénitas severas.

## **6. Material y Métodos.**

### **6.1. Diseño de estudio.**

Estudio de tipo descriptivo, longitudinal, observacional de casos y controles.

### **6.2. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación**

#### **Inclusión.**

- Niños y niñas menores de 3 años portadores de cardiopatías congénitas severas.
- Que acudieron al servicio de cardiología pediátrica en el hospital “Mónica Pretelini” del Instituto de Salud del Estado de México.
- Que sus padres o cuidador principal hayan aceptado participar en el estudio.
- Que no hayan tenido antecedentes de daño o riesgo de daño al sistema nervioso central, así como patología genética.
- Nacidos de término.

#### **Niños sanos acoplados en edad y sexo con los cardiópatas.**

- Aceptación de los padres o cuidador principal de participar en el estudio.
- Sin antecedentes de daño o riesgo de daño al sistema nervioso central, así como patología genética.
- Nacidos de término.
- Síntomas leves (soplos inocentes).

## **Exclusión.**

- Menores de tres años que padezcan cualquier otro tipo de desorden congénito (síndromes, malformaciones, etc.)
- Antecedentes personales o familiares de alteraciones del SNC (tanto para controles como cardiópatas).
- Antecedentes perinatales de riesgo de daño al SNC. (tanto para controles como cardiópatas).
- Patologías genéticas que puedan conllevar daño al SNC
- Estado físico grave que no permitió realizar las pruebas propuestas.

## **Eliminación.**

- Historia de patologías del SNC (meningoencefalitis, traumatismos severos con fractura de cráneo, enfermedades sistémicas graves, etc.) durante el transcurso de la investigación. (tanto para controles como cardiópatas).
- Estado físico grave durante el curso de la investigación.
- Retirada voluntaria de la investigación. (tanto para controles como cardiópatas).
- Fallecimiento.

### **6.3. Procedimientos.**

Este estudio se realizó en el Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini” del Instituto de Salud del Estado de México (ISEM) de la Ciudad de Toluca, Estado de México, México, y en el Laboratorio de Neurofisiología de la Facultad de Medicina de la UAEM durante el periodo comprendido entre los meses de febrero de 2011 y junio de 2012.

Esta investigación se realizó en dos partes; un estudio inicial y un estudio de seguimiento. Se estudiaron inicialmente 41 niños con un rango de edad entre 7 días y 36 meses, todos ellos portadores de cardiopatías congénitas severas (CCS). De éstas 29 fueron acianógenas y 12 cianógenas. Todos los pacientes procedieron del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini”, ISEM y fueron diagnosticados por un especialista en cardiología pediátrica. Por medio de exámenes clínicos, radiológicos y ecocardiográficos Al momento de este estudio ninguno de los casos había sido sometido previamente a cirugía; la mayoría se encontraba solamente bajo tratamiento farmacológico. Paralelamente se conformó un grupo control (C) con 15 niños menores de 36 meses procedentes de la Clínica de Consulta del Niño Sano.

El estudio de seguimiento incluyó a 21 niños que formaron parte del grupo de 41 pacientes estudiados inicialmente que acudieron a la cita para una segunda evaluación. En el primer registro la edad promedio de estos niños fue de 7 meses con un rango entre 1 y 21 meses y en el segundo estudio la edad promedio de los niños fue de 14.8 meses con un rango entre 8 y 27 meses.

También se conformó un grupo control con 19 niños menores de 36 meses (edad promedio: 14.6 meses, rango 8-19 meses) procedentes de la Clínica de Consulta del Niño Sano.

Todos los niños controles fueron valorados por el médico especialista en cardiología pediátrica y se verificó la ausencia de cardiopatías o de alguna otra enfermedad, así como de antecedentes que pudieran implicar sesgos en los resultados. En ambos grupos (C y CCS) se incluyeron solamente niños nacidos a término, sin antecedentes perinatales ni familiares de riesgo de daño al SNC, ni portadores de patologías genéticas que pudieran implicar riesgo al SNC.

Registro EEG. En todos los casos (Cy CCS) se realizó un EEG convencional. El registro se realizó en una habitación en penumbra, sonoamortiguada y, en la mayoría de los casos, durante sueño espontáneo con los niños permaneciendo en el regazo de sus madres durante el estudio. Se colocó un gorro de licra con electrodos de superficie distribuidos de acuerdo al Sistema Internacional 10-20, con 19 derivaciones (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, FZ, CZ Y PZ) monopolares y usando los lóbulos de las orejas cortocircuitados como referencia. En niños menores de 3 meses de edad, simultáneamente al EEG se hicieron los siguientes registros: electrocardiograma, oculograma y electromiograma. Se utilizó un electroencefalógrafo digital Medicid 5 (Neuronic Mexicana) con un factor de ganancia de 10,000x y un ancho de banda entre 0.3 y 30 Hz, manteniendo la impedancia de los electrodos por debajo de los 5,000 ohms. Los tiempos de registro variaron entre 20 y 30 minutos y posteriormente, de línea, a partir del

registro monopolar, se obtuvieron los montajes longitudinal, transverso, Laplaciano y de referencia promedio. Los trazados fueron categorizados en EEG normal o anormal. Se consideraron anormales aquellos registros con actividad de base lenta (continua o intermitente) y/o con presencia de actividad paroxística. Los registros fueron interpretados de manera individual e independientemente por dos especialistas sin conocimiento previo del diagnóstico clínico de cada caso.

EEG cuantitativo. A partir del registro electroencefalográfico se seleccionaron 24 segmentos de 2.6 segundos de duración libres de artefactos, de husos de sueño y de actividad paroxística a los que se aplicó la transformada rápida de Fourier. Se calcularon las medidas espectrales de banda ancha: potencia absoluta (PA) y la potencia relativa (PR) para el montaje referencial en los siguientes rangos de frecuencia: Delta: 1.5 a 3.5 Hz. Theta: 4.0 a 7.5 Hz. Alfa: 8 a 12.5 Hz y Beta: 13 a 19.4 Hz.

Estudio del neurodesarrollo. Para el estudio inicial y de seguimiento en ambos grupos de estudio se les aplicó un instrumento de valoración creado en el Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría de México y actualmente estandarizado para la población infantil mexicana (Alvarado et al. 2010). Las áreas de desarrollo exploradas por el instrumento son: 1) tipo de tono (normotono, hipotono o hipertono); 2) áreas motoras gruesa y fina; 3) área de lenguaje y; 4) área de cognición. Éstas se calificaron de acuerdo a la presencia o no de la conducta esperada para la

edad, categorizándose en normal, retraso leve, retraso moderado y retraso severo.

La evaluación se realizó en forma individual estando el niño(a) en estado funcional óptimo 4 de Precht, esto es, despierto y sin llanto y en presencia de la madre o cuidador principal. La secuencia de exploración que se siguió fue en sentido céfalo-caudal, consistente en observar y manipular al niño en cada postura: decúbito dorsal, decúbito ventral, sedente, bipedestación y marcha. Cada prueba individual tuvo una duración aproximada de 20 a 30 minutos, a lo largo de la cual se hizo una videograbación para su posterior análisis y calificación.

#### **6.4. Variables de Estudio**

Dependientes: Resultados de los registros electroencefalográficos cualitativos, cuantitativos y de la valoración del neurodesarrollo.

Independiente: Presencia o ausencia de Cardiopatía Congénita severa.

#### **6.5. Implicaciones Bioéticas**

Este proyecto fue aprobado por los Comités de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México y del Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini". Siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki, en todos los casos los padres que aceptaron la

participación de sus niños en el estudio fueron previamente informados de los objetivos y procedimientos a seguirse, los posibles riesgos, incomodidades y beneficios implicados en la investigación, el derecho a retirarse del estudio sin que ello implicara penalidad de ningún tipo. Sólo participaron aquellos niños cuyos padres aceptaron y firmaron de conformidad la carta de consentimiento informado.

#### **6.6. Recolección de Datos**

Los datos se obtuvieron a través de la calificación de los ítems de los instrumentos utilizados. Posteriormente se diseñó una base de datos para integrar los resultados dependiendo de la prueba aplicada.

#### **6.7. Análisis Estadístico**

Para la primera parte de este estudio, los resultados electroencefalográficos y la valoración del neurodesarrollo de ambos grupos (C y CCS) fueron comparados en tablas de contingencia 2 x 2, por medio de las pruebas de  $\chi^2$  de Pearson con aplicación del test exacto de Fisher a dos colas, esto último para valores esperados menores a 5 y se aceptó como valor significativo  $p \leq 0.05$ . Se calculó además la razón de momios para la estimación de riesgo en cardiopatas y controles en ambas pruebas. Se aplicó el índice de Kappa de Cohen para evaluar el grado de concordancia entre los resultados de los registros del EEG y la valoración del neurodesarrollo en los pacientes con cardiopatías acianógenas y cianógenas. Aunque este estadígrafo se ha

utilizado más frecuentemente para medir concordancia entre dos observadores se han presentado varias generalizaciones que han extendido su aplicación más allá de este problema específico. De hecho se ha interpretado este coeficiente como una medida de correlación entre las categorías de dos variables nominales (Feiss, J.L., 1991). Los análisis fueron realizados con los programas estadísticos SPSS Statistics versión 17.0 y Open- Epi.

Para el estudio de seguimiento los resultados del EEG tradicional y la valoración del neurodesarrollo de primeros y segundos registros fueron comparados en tablas de contingencia, por medio de la pruebas de Chi cuadrada de Pearson con aplicación del test exacto de Fisher a dos colas para valores esperados menores a 5 y se aceptó como valor significativo  $p < 0.05$ .

Para los resultados del EEG Cuantitativo se aplicó la prueba de Wilcoxon para evaluar las diferencias de las PA y PR en las 4 bandas (alfa, beta, delta y theta) entre los primeros y segundos registros, así como con los casos control, se aceptó como valor significativo  $p < 0.05$ .

## **7. Resultados**

### **7.1. Título corto del artículo publicado (primer artículo).**

Alteraciones de EEG y Neurodesarrollo en Cardiopatías congénitas

Artículo publicado en la revista Gaceta Médica de México:

#### **7.1.1 Página frontal del manuscrito**

Alteraciones electroencefalográficas y del neurodesarrollo en lactantes portadores de cardiopatías congénitas severas. Estudio preliminar.

MSc Francisco J. Esquivel-Hernández <sup>1</sup>, Med Esp. Gustavo G. Mendieta-Alcántara<sup>2</sup>, F. Dr. F. Bernardo Pliego-Rivero<sup>1</sup>, Dra. Josefina Ricardo-Garcell<sup>3</sup>, Dra. M. Rosario Porcayo-Mercado<sup>4</sup>, Dra. Gloria A. Otero-Ojeda<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México.

<sup>2</sup> Hospital Perinatal Mónica Pretelini y Hospital para el Niño, Toluca, Estado de México, México

<sup>3</sup> Instituto de Neurobiología, Campus Juriquilla, Universidad Nacional Autónoma de México.

<sup>4</sup> Facultad de Ciencias de la Conducta, Universidad Autónoma del Estado de México.

Correspondencia:

Dra. Gloria A. Otero Ojeda: Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México. Paseo Tollocan y Jesús Carranza, Toluca, Estado de México, México, 50180.

Email: [oeog45@gmail.com](mailto:oeog45@gmail.com)

Teléfono: + 52 722 2702899 ext 217

Fax: +52 722 2173552

### **7.1.2 Cita de la publicación.**

Esquivel-Hernández FJ, Pliego-Rivero FB, Mendieta-Alcántara GG, Ricardo-Garcell J, Otero-Ojeda GA. Alteraciones electroencefalográficas y del neurodesarrollo en lactantes portadores de cardiopatías congénitas severas. Estudio preliminar. Gac Med Mexico, 2013;149:605-612.

### **7.1.3 Resumen.**

Las cardiopatías congénitas constituyen el problema cardiológico más importante en la edad pediátrica, siendo el retardo del neurodesarrollo la morbilidad más frecuente en estos pacientes. El objetivo fundamental de este trabajo fue conocer el impacto de las cardiopatías congénitas severas (CCS) sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) mediante el estudio electroencefalográfico (EEG) y la valoración del neurodesarrollo. Población y Métodos. Se estudiaron 41 niños con CCS y 15 niños sanos (C) menores de 2 años. A todos los casos se les realizó EEG convencional y valoración del neurodesarrollo. Resultados. Veinte CCS (48.8%) mostraron EEGs anormales (paroxismos tipo punta y onda aguda) y cuarenta (97.6%) presentaron alteraciones en el neurodesarrollo (hipotono y retraso en la motricidad gruesa). Resultaron estadísticamente significativas las alteraciones en el EEG entre los grupos CCS y C  $p \leq 0.00039$ , con un índice de riesgo de 13.33 (1.602- 111) y en el neurodesarrollo ( $p \leq 0.00038$ ) con un índice de riesgo de 35 (3.769- 235). Conclusiones. Un alto porcentaje de niños portadores de CCS muestra un EEG anormal con descargas de tipo epileptiforme, aunque sin manifestaciones

clínicas, así como retrasos en diferentes áreas del neurodesarrollo. Los recién nacidos portadores de algún tipo de cardiopatía severa presentarán un alto riesgo de padecer alteraciones en el desarrollo del SNC.

Palabras clave: Cardiopatías congénitas, electroencefalograma, alteraciones del neurodesarrollo.

#### **7.1.4 Abstract**

Within the field of pediatric heart disease, congenital cardiopathology is the most important issue due to the fact that in these patients a delay of neurodevelopment is the most frequent morbidity. The major aim of this work was to determine the impact of severe congenital cardiopathology (SCC) on the Central Nervous System (CNS) through the study of the electroencephalogram (EEG) and the assessment of neurodevelopment. Population and methods. Children under 2 years old, 41 of them presenting SCC and 15 healthy controls (C) were studied. Conventional EEG recording and assessment of neurodevelopment were performed. Results. In twenty children presenting SCC (48.8%) the EEG was found abnormal, (paroxysmal of spikes and sharp waves). Forty of them (97.6%) presented neurodevelopmental alterations, including hypotonia and a delay in gross motor skills. When comparing EEG between SCC and C children, odds ratio was 13.33 (1.602 – 111) and comparing neurodevelopment delay, it was 35 (3.769 – 235). Both were statistically significant.  $p \leq 0.00039$  and  $p \leq 0.00038$ , respectively.

Conclusions. A high percentage of children suffering from SCC exhibited EEG patterns with abnormal epileptic-like activity although without clinical manifestation of seizures. These children also showed delay features in different areas of neurodevelopmental. The assessment of new born carrying some type of severe cardiopathology indicated that they were under high risk of suffering from CNS altered development.

Key words: Congenital heart diseases, electroencephalogram, neurodevelopmental disorders.

#### **7.1.5 Introducción.**

Las cardiopatías congénitas son anomalías estructurales y/o funcionales del corazón y de los grandes vasos sanguíneos que se establecen durante la gestación y constituyen el problema cardiológico más importante en la edad pediátrica (1). La mortalidad se relaciona principalmente a la complejidad de la cardiopatía, a su asociación con alteraciones en otros órganos y a la presencia de anomalías cromosómicas (2). Se estima que la incidencia de cardiopatías congénitas severas y moderadas en el mundo es de alrededor de 6 por 1000 nacidos vivos, sin embargo cuando se incluyen defectos septales ventriculares leves y otros defectos menores la cifra asciende a 75 por 1000 nacidos vivos (3).

A partir de los años setenta la precisión y sofisticación de las herramientas de diagnóstico, así como el incremento en el éxito de las intervenciones

quirúrgicas en casos de cardiopatías congénitas ha cambiado dramáticamente la historia natural de las mismas. En consecuencia, cada vez es mayor el número de recién nacidos diagnosticados y también el de los que sobreviven a estos eventos y que al alcanzar la infancia y la adultez se integran adecuadamente a la vida social (4,5). En la actualidad la atención se ha ido desviando de la morbilidad de la enfermedad cardíaca y su intervención hacia los posibles daños que la propia enfermedad y/o su tratamiento producen en el sistema nervioso central (SNC) (6,7,8,9,10). Se ha encontrado que los niños de edad escolar que han recibido tratamiento quirúrgico en la etapa neonatal, como es el caso de los tratamientos de cardiopatías complejas, con frecuencia presentan retardo en el neurodesarrollo y aproximadamente el 50% de ellos necesitarán atención médica especializada (11,12). También se ha observado que el crecimiento y desarrollo de los niños con CC suelen situarse por debajo del promedio normal de la población en general, cuya gravedad depende de la severidad de la perturbación hemodinámica (13,14). Varios autores han encontrado, en recién nacidos a término, patrones de neurodesarrollo muy semejantes al de niños prematuros (15,16,17).

Las cardiopatías congénitas severas (CCS) que se caracterizan por hipoxemia y cianosis con policitemia y microcitosis suelen acompañarse de situaciones de riesgo de accidentes cerebrales, particularmente cuando aumenta la viscosidad de la sangre. La acidosis metabólica severa, secundaria a la hipoxemia, aumenta los efectos negativos de la isquemia sobre las células gliales y los vasos cerebrales debido a la acción de radicales libres sobre lípidos y proteínas

de membrana. En forma paralela y desafortunadamente, el riesgo de insulto cerebral no es inusual en las CC acianógenas (18).

En un estudio previo realizado por nuestro grupo se exploraron las características del electroencefalograma (EEG) en niños con algún tipo de CC severa. En dicho estudio se encontró que el 43% de los casos presentaban trazados electroencefalográficos anormales de tipo epileptiforme así como inmadurez en la actividad de base (19). En investigaciones de seguimiento de pacientes con CC, se han observado anomalías neurológicas, incluyendo cefalea, vértigo, síncope, ataques epilépticos, alteraciones de sueño e incluso síntomas neurovegetativos. Durante el periodo de seguimiento posterior a la cirugía los resultados del EEG y los datos neurológicos mostraron mejoría significativa en estos pacientes (20). Es un hecho conocido que el EEG constituye una herramienta muy útil para el estudio y detección de alteraciones del SNC. Varios autores han reportado una fuerte asociación entre las alteraciones del EEG y deterioro neurológico en niños (21). Por otra parte se le ha concedido al EEG un importante valor predictivo (22-26).

Considerando los antecedentes hasta aquí presentados, el presente estudio tiene como objetivo determinar el posible impacto de las CCS sobre el desarrollo del SNC por medio del estudio electroencefalográfico y la valoración del neurodesarrollo en niños menores de 36 meses.

### **7.1.6 Material y Métodos**

Lugar y fecha de realización del estudio: Este estudio se realizó en el Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini” del Instituto de Salud del Estado de México (ISEM) de la Ciudad de Toluca, Estado de México, México, durante el periodo comprendido entre los meses de febrero de 2011 y junio de 2012.

Diseño: Prospectivo, transversal.

Hipótesis: Existen alteraciones electroencefalográficas y del neurodesarrollo en los niños con cardiopatías congénitas severas.

Muestra: Por cuota y conveniencia.

Se estudiaron 41 niños con un rango de edad entre 7 días y 36 meses, todos ellos portadores de cardiopatías congénitas severas (CCS). De éstas 29 fueron acianógenas y 12 cianógenas (Tabla 1). Todos los pacientes procedieron del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini”, ISEM y por medio de exámenes clínicos, radiológicos y ecocardiográficos fueron diagnosticados por un especialista en cardiología pediátrica. Al momento de este estudio ninguno de los casos había sido sometido previamente a cirugía; la mayoría se encontraba solamente bajo tratamiento farmacológico. Paralelamente se conformó un grupo control (C) con 15 niños menores de 36 meses procedentes de la Clínica de Consulta del Niño Sano. Estos niños fueron igualmente valorados por el médico especialista en cardiología pediátrica. En los casos control se verificó la ausencia de cardiopatías o de alguna otra enfermedad así como de antecedentes que pudieran implicar sesgos en los resultados. En ambos grupos (C y CCS) se incluyeron solamente niños nacidos a término, sin

antecedentes perinatales ni familiares de riesgo de daño al SNC, ni portadores de patologías genéticas que pudieran implicar riesgo al SNC.

Procedimiento: Registro EEG. En todos los casos se realizó EEG convencional. El registro se realizó en una habitación en penumbra, sonoamortiguada y, en la mayoría de los casos, durante sueño espontáneo con los niños permaneciendo en el regazo de sus madres durante el estudio. Se colocó un gorro de licra con electrodos de superficie distribuidos de acuerdo al Sistema Internacional 10-20, con 19 derivaciones (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, FZ, CZ Y PZ) monopolares y usando los lóbulos de las orejas cortocircuitados como referencia. En niños menores de 3 meses de edad, simultáneamente al EEG se hicieron los siguientes estudios: electrocardiograma, oculograma y electromiograma. En cuanto al registro del EEG, se utilizó un electroencefalógrafo digital Medicid 5 (Neuronic Mexicana) con un factor de ganancia de 10,000x y un ancho de banda entre 0.3 y 30 Hz, manteniendo la impedancia de los electrodos por debajo de los 5,000 ohms. Los tiempos de registro variaron entre 20 y 30 minutos y posteriormente y fuera de línea, a partir del registro monopolar, se obtuvieron los montajes longitudinal, transversal, Laplaciano y de referencia promedio. Los registros fueron interpretados de manera individual e independientemente por dos especialistas sin conocimiento previo del diagnóstico clínico de cada caso.

Estudio del neurodesarrollo. En ambos grupos de estudio se les aplicó un instrumento de valoración creado en el Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría de México y actualmente

estandarizado para la población infantil mexicana (27). El instrumento explora los siguientes ítems: tono activo, tono pasivo, postura al desplazamiento, rangos de movimiento por segmentos, reflejos y reacciones primitivas (automatismos), equilibrio, coordinación motriz, reflejos exteroceptivos y miotáticos. Asimismo, el instrumento valora características del desarrollo sensoriomotriz en diversas posturas, incluyendo decúbito prono, supino, sedente, en marcha y bipedestación. Este instrumento califica el retraso o aquellos cambios cualitativos que se presentan frecuentemente asociados a daño o alteraciones neurológicas. Tales cambios en las conductas esperadas representan patrones de expresión funcional alterada. Por ejemplo, asimetrías, persistencia de comportamientos primitivos, desviaciones en la secuencia ontogénica de adquisición de características conductuales específicas, etc. Las áreas de desarrollo exploradas por el instrumento son: 1) tipo de tono (normotono, hipotono o hipertono); 2) áreas motoras gruesa y fina; 3) área de lenguaje y; 4) área de cognición. Éstas se calificaron de acuerdo a la presencia o no de la conducta esperada para la edad, categorizándose en normal, retraso leve, retraso moderado y retraso severo.

La evaluación se realizó en forma individual estando el niño(a) en estado funcional óptimo 4 de Precht (28), esto es, despierto y sin llanto y en presencia de la madre o cuidador principal. La secuencia de exploración que se siguió fue en sentido céfalo-caudal, consistente en observar y manipular al niño en cada postura: decúbito dorsal, decúbito ventral, sedente, bipedestación y marcha. Cada prueba individual tuvo una duración aproximada de 20 a 30 minutos, a lo largo de la cual se hizo una videograbación para su posterior análisis y calificación.

Consideraciones éticas. Este proyecto fue aprobado por los Comités de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México y del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini”. En todos los casos los padres que aceptaron la participación de sus niños en el estudio fueron informados de los objetivos y procedimientos a seguirse, los riesgos y beneficios implicados, así como de que podían retirarse del estudio en cualquier momento sin sufrir penalidad alguna. Sólo participaron aquellos niños cuyos padres aceptaron y firmaron la carta de consentimiento informado.

Análisis estadístico: Los resultados electroencefalográficos y la valoración del neurodesarrollo de ambos grupos (C y CCS) fueron comparados en tablas de contingencia 2 x 2, por medio de la pruebas de  $X^2$  de Pearson con aplicación del test exacto de Fisher a dos colas, esto último para valores esperados menores a 5 y se aceptó como valor significativo  $p \leq 0.05$ . Se calculó además la razón de momios para la estimación de riesgo en cardiópatas y controles en ambas pruebas. Se aplicó el índice de Kappa de Cohen para evaluar el grado de concordancia entre los resultados de los registros del EEG y la valoración del neurodesarrollo en los pacientes con cardiopatías acianógenas y cianógenas. Aunque este estadígrafo se ha utilizado más frecuentemente para medir concordancia entre dos observadores se han presentado varias generalizaciones que han extendido su aplicación más allá de este problema específico. De hecho se ha interpretado este coeficiente como una medida de correlación entre las categorías de dos variables nominales (29). Los análisis

fueron realizados con los programas estadísticos SPSS Statistics versión 17.0 y Open- Epi.

### **7.1.7 Resultados**

En el grupo de niños con CCS se encontró que del total de casos, 41, el 48.8% de ellos (20 casos) presentaron EEGs anormales. Tomando en cuenta todos los casos con alteraciones del EEG, las principales afecciones observadas entre ellos fueron los paroxismos tipo onda aguda (14 casos, 70%), seguidas de 5 casos (25%) con alteraciones tipo punta y solo en 1 caso (5%) observado se presentaron polipuntas. En cuanto a la localización de la actividad eléctrica cerebral anómala, en 7 pacientes (36.84%) se presentaron paroxismos en regiones frontocentrales, en regiones frontales en 6 de los casos (31.58%) y solamente hubo 3 casos (15.79%) en los cuales los paroxismos se observaron en forma multifocal. Otros 2 casos (10.53%) presentaron anomalías en regiones temporales y 1 caso (5.26%) con alteraciones en regiones centrales. En la Figura 1 se muestra un ejemplo de registro de EEG realizado durante sueño espontáneo en un paciente de 2.1 meses de edad portador de comunicación interventricular amplia y persistencia del conducto arterioso y en la Figura 2 el de una paciente femenina de 2.8 años con diagnóstico de Tronco arterioso común.

Con respecto a las pruebas de neurodesarrollo realizadas entre los niños portadores de CCS se observó que en 40 de los casos (97.6%) la valoración del mismo fue calificada como anormal. De manera general predominó el

retraso leve en todas las áreas del neurodesarrollo, siendo la motricidad gruesa la más afectada. Entre los casos control también hubo niños que se desempeñaron por debajo de la norma. De ellos, 8 pacientes mostraron alteraciones aisladas y muy leves sin que ninguno de ellos presentara datos de hipotono, ni alteraciones en el área cognitiva. En la Tabla 2 se presentan los resultados del EEG y de la valoración del neurodesarrollo correspondientes a cada grupo de estudio.

En cuanto a los resultados del registro del EEG, 23 pacientes presentaron cardiopatías congénitas asociadas, es decir, fueron casos portadores de dos o más tipos de cardiopatía. Doce de ellos (29.3%), mostraron registros electroencefalográficos anormales y 23 (56.1%) alteraciones en el neurodesarrollo. En la valoración de neurodesarrollo, todos los casos con cardiopatías asociadas se desempeñaron por debajo de lo normal con respecto a su edad y sexo. Estos pacientes mostraron más de un área del neurodesarrollo afectada.

El test de  $X^2$  entre los grupos C y CCS con respecto al EEG resultó estadísticamente significativo ( $p \leq 0.0039$ ). Por otra parte, el resultado de la razón de momios para este mismo grupo fue de 13.33 con un intervalo de confianza de 1.602 - 111. Para la valoración del neurodesarrollo entre cardiópatas y controles se aplicó la prueba exacta de Fisher al encontrarse valores menores a los esperados en alguna de las celdas. Se obtuvo una diferencia significativa con un valor de  $p = 0.00038$ . En este procedimiento la razón de momios presentó un mayor índice de riesgo obteniéndose un valor de

35 con un intervalo de confianza de (3.76 – 325) (Tabla 3). Sin embargo, de acuerdo a los resultados obtenidos al aplicar el índice Kappa de Cohen para evaluar el grado de concordancia entre los diagnósticos del registro EEG y la valoración del neurodesarrollo entre los casos de CCS no cianógenas y cianógenas la prueba no dio resultados estadísticamente significativos.

### **7.1.8 Discusión**

En general, las repercusiones de las CC y/o de los procedimientos quirúrgicos en su tratamiento se han estudiado ampliamente desde el punto de vista neuropsicológico y psicométrico (6, 30-34), sin embargo, se ha dedicado muy poca atención al estudio del EEG en estos pacientes y son casi inexistentes los estudios que de asociación estadística posible entre los resultados de la actividad electroencefalográfica y los datos neuropsicológicos.

En las últimas décadas en México han ocurrido importantes avances en cuanto al diagnóstico oportuno de las CC así como al desarrollo técnico de los procedimientos quirúrgicos correctivos los cuales han mejorado la sobrevida de los pacientes pediátricos afectados (2). Sin embargo, hasta el presente, se han realizado relativamente pocas investigaciones en las que se hayan explorado las repercusiones de las CC sobre el desarrollo del SNC durante los primeros años de vida.

En el presente trabajo hemos estudiado la importante repercusión que tienen las CC sobre el desarrollo del SNC. Se estudió un grupo de niños con CCS a

través del EEG, apoyando simultáneamente nuestras observaciones electrofisiológicas con la valoración del neurodesarrollo psicomotor. Encontramos que 48% de los pacientes cardiopatas presentaron un EEG anormal de tipo epileptiforme, lo que coincide con hallazgos de otros autores. Ya en 1967 Kohner et al. (35) estudiaron el EEG de niños con CC antes y después del tratamiento quirúrgico. Ellos observaron que antes de la cirugía la mayoría de los casos mostraron registros EEG anormales consistentes en un ritmo de base lento, ondas agudas y trenes de espiga onda. Posteriormente, Sotaniemi (20) observó un EEG anormal en 45% de pacientes con CC con compromisos hemodinámicos severos, previo a la cirugía. Limperopoulos et al. (36) también encontraron actividad epileptiforme en el 19% de 60 niños con CC estudiados antes de la cirugía. Estos datos son relevantes para este estudio debido a que ninguno de los casos estudiados por nosotros había sido intervenido quirúrgicamente. Recientemente, t'Horst et al. (37) realizaron un estudio de EEG de amplitud integrada (aEEG) en 61 recién nacidos a término portadores de CC cianógenas y acianógenas. Antes de la cirugía, la mayoría de los infantes mostraron un aEEG anormal con patrones de actividad de base, moderadamente anormales en el 45% de los sujetos y severamente anormales en 14% de los casos. En el 19% de los bebés se encontró actividad epileptiforme, siendo ésta más frecuente en los pacientes con cardiopatías acianógenas. Mendieta et al. (19) estudiaron el EEG en una muestra de 30 niños entre 15 días y 12 años de edad con CC. Los autores encontraron que el 43.3% de los casos presentaban alteraciones en el EEG consistentes en inmadurez de la actividad de base, paroxismos focales y multifocales de ondas

agudas y complejos espiga/onda lenta. Nuestros resultados coinciden con los mencionados anteriormente.

Con respecto a la valoración neurológica el 97.6% de los casos con CCS fue calificado como anormal en un rango entre leve y severo. Según Mahle et al. (38) las anormalidades del SNC suelen ser frecuentes en pacientes con CCS, las cuales incluyen hipotonía, convulsiones y alteraciones en las imágenes de resonancia magnética (IRM), tales como infartos, leucomalacia periventricular y hemorragias.

En el presente estudio el área de motricidad gruesa fue la más afectada en todos los casos, en segundo lugar la motricidad fina y por último el área de lenguaje lo que coincide con los hallazgos neurológicos encontrados por otros autores. Limperopoulos et al. (36,39) observaron en niños menores de dos años portadores de CC severas y que no habían recibido tratamiento quirúrgico correctivo, que en el 50% de los recién nacidos se presentaban anormalidades neurológicas, entre ellas hipotonía, hipertonia, actividad nerviosa exaltada, asimetrías en la motricidad y disminución del reflejo de succión. En el grupo de lactantes se observaron hipotonía, letargia y asimetría en la motricidad gruesa. Por otra parte, Dittrich et al. (40) encontraron, en infantes cardiopatas candidatos a cirugía correctiva, anormalidades neurológicas en general (33%), hipotonía (33%), hipertonia (17%), asimetrías (9%) y estrabismo (5%). Otros autores también han informado de la presencia de alteraciones neurológicas previo a cirugía en cohortes de pacientes afectados de diferentes CCs (ver la revisión hecha por Donofrio y Massaro, 41).

En el presente estudio los análisis estadísticos de asociación entre los resultados del EEG y los de la valoración del neurodesarrollo entre cardiópatas y controles mostraron diferencias estadísticamente significativas así como un importante índice de riesgo en ambas pruebas en el caso de los pacientes con CCS (ver Tabla 3). Los niños del grupo CCS se encuentran bajo una situación de riesgo mucho mayor de padecer alteraciones en el neurodesarrollo así como alteraciones en la actividad EEG que los del grupo C. El análisis estadístico hecho aquí constituye un punto muy fuerte de nuestro trabajo, ya que en estudios anteriores no se suele emplear la estadística para apoyar las conclusiones alcanzadas.

Al aplicar el índice de Kappa de Cohen para determinar la posible asociación entre los diagnósticos de los registros del EEG y la valoración del neurodesarrollo y comparar entonces las CCS cianógenas con las no cianógenas no obtuvimos significancia estadística alguna. Para esto puede haber dos explicaciones posibles: 1) que la muestra, particularmente aquella conformada por las CC cianógenas, es pequeña y; 2) que en ambos tipos de CC se presenten alteraciones electroencefalográficas y del neurodesarrollo similares porque en ambos casos es altamente probable que se presente hipoxia cerebral. La cianosis en las CC cianógenas es el resultado de la mezcla de sangre oxigenada y no oxigenada lo cual tiene como consecuencia una disminución en el aporte de oxígeno al cerebro. En las cardiopatías sin cianosis es el trastorno hemodinámico el que conduce a hipoperfusión cerebral y por lo tanto a diversos grados de hipoxia relativa.

### **7.1.9 Conclusiones**

El objetivo de este trabajo fue comprobar la presencia de alteraciones del neurodesarrollo y del EEG en niños menores de 24 meses portadores de cardiopatía congénita severa en población mexicana. De la información aportada en este trabajo y de acuerdo a trabajos anteriores (17,19, 20), se observó que en la muestra estudiada un porcentaje considerablemente alto de niños con CCS pueden presentar alteraciones electroencefalográficas y del neurodesarrollo. Las alteraciones en el EEG más comunes observadas se presentaron en las regiones frontocentrales y frontales y éstas fueron de tipo punta onda y se presentaron principalmente en aquellos pacientes con cardiopatías de tipo asociada. Estos a su vez presentaron el mayor número de alteraciones en el neurodesarrollo. De acuerdo a la valoración neuropsicológica las principales áreas afectadas fueron motricidad gruesa y fina. Cabe mencionar aquí que se requiere un número mayor de estudios que incluyan, primero, el seguimiento de los pacientes y segundo, la captación de muestras mayores. Estas investigaciones deben ser apoyadas con estudios de neuroimagenología como TAC y RMN, entre otros. Esta conjunción de recursos técnicos facilitaría enormemente precisar los focos anatómicos y funcionales de las alteraciones, lo cual es nuestro propósito en el futuro inmediato. Existen muy pocas investigaciones de este tipo constituyendo el presente trabajo una primera fase de nuestras investigaciones.

### 7.1.10 Referencias

1. **Heusser F, Urcelay G, Arnaiz P, Acevedo V, et al.** Enfermedades del Aparato Cardiovascular. Parte XV. Pediatría Meneghello, 5ta Edición: Editorial Médica Panamericana, 1997.
2. **Buendía A.** A propósito de las cardiopatías congénitas. Arch Cardiol Mex 2005; 75:387-888.
3. **Hoffman JI, Kaplan S.** The incidence of congenital heart Disease. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1890-1900.
4. **Daliento L, Mazzotti E, Mongillo E, Rotundo M, Dalla Volta S.** Life expectancy and quality of life in adult patients with congenital heart disease. Ital Heart J. 2002; 3:339-47.
5. **Wren C, O'Sullivan JJ.** Survival with congenital heart disease and need for follow-up in adult life. Heart 2001; 85:438-43.
6. **Wray J, Sensky T.** Congenital Heart disease and cardiac surgery in childhood: effects on cognitive function and academic ability. Heart 2001; 85:687-691.
7. **Mahle WT, Wernovsky, G.** Long-term developmental outcome of children with complex congenital heart disease. Clin Perinatol 2001; 28:235-247.

8. **Wernovsky G, Stiles KM, Grauvreau K, Gentles TL, duPlessis AJ, Bellinger DC, et al.** Cognitive development after the Fontan operation. *Circulation* 2000; 102:883-889.
9. **Wernovsky G, Shillingford AJ, Gaynor JW.** Central nervous system outcomes in children with complex congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20:94–99.
10. **Sharma R, Choudary SK, Mohan MR, Padma MV, Jain S, Bhardwaj M, et al.** Neurological evaluation and intelligence testing in the child with operated congenital heart disease. *Ann Thorac Surg*, 2000; 70:575-581.
11. **Hövels-Gurich HH, Konrad K, Skorzenski D, Herpertz-Dahlmann B, Messmer BJ, Seghaye MC.** Attentional dysfunction in children after corrective cardiac surgery in infancy. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:1425–1430.
12. **Shillingford AJ, Glanzman MM, Ittenbach RF, Clancy RR, Gaynor JW, Wernovsky G.** Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease. *Pediatrics* 2008; 121:759–767.
13. **Villasís-Keever MA, Aquiles-Pineda R, Halley-Castillo E, Alva-Espinosa C.** Frecuencia y factores de riesgo asociados a desnutrición de niños con cardiopatía congénita. *Salud Pública Mex.* 2001; 43:313-323.

14. **Torres-Salas JC.** Nutrición en niños con cardiopatía congénita. *Pediatrica* 2007; 9:77-88.
15. **Licht DJ, Agner S, Montenegro LM et al.** Preoperative MRI abnormalities are common in full-term infants with severe CHD and resemble lesions in pre-term infants. *Neuropediatrics* 2006; 37(Suppl 1):S1–183.
16. **Licht DJ, Shera DM, Clancy RR, Wernovsky G, Montenegro LM, Nicolson SC, et al.** Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137:529–537.
17. **Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, Xu D, Glidden DV, Charlton N, et al.** Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med* 2007; 357:1928–1938.
18. **Palencia R.** Complicaciones neurológicas del paciente con cardiopatía. *Rev Neurol* 2002; 35:279-285.
19. **Mendieta Alcántara GG, Otero Ojeda GA, Colmenero M, Pliego Rivero FB, Fernández T, Ricardo Garcell J, et al.** Alteraciones electroencefalográficas en niños con cardiopatías congénitas severas. *Rev Ecuat Neurol* 2011; 20:60-67.

20. **Sotaniemi KA.** Five- year neurological and EEG outcome after open- heart surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48:569-575.
21. **Pressler RM, Boylan GB, Morton M, Binnie CD, Rennie JM.** Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol.* 2001; 112:31-7.
22. **González de Dios J, Moya M, Vioque J.** Factores de riesgo predictivos de secuelas neurológicas en recién nacidos a término con asfixia perinatal. *Rev Neurol* 2001; 32:210-6.
23. **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* 1999; 110:655-9.
24. **Marret S, Parain D, Menard JF, Blanc T, Devaux AM, Ensel P, et al.** Prognostic value of neonatal electroencephalography in premature newborn less the 33 weeks of gestational age. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1997;102:178-85.
25. **Legido A, Clancy RR, Berman PH.** Neurologic outcome after electroencephalographically proven neonatal seizures. *Pediatrics* 1991;88:583-96.

26. **Jiménez R, Figueras J, Cañadel D, Bostet F, Cruz M.** Factores pronósticos en la encefalopatía hipoxicoisquémica del recién nacido a término. *Ann Esp Pediatr.* 1989;31:189-95.
27. **Alvarado RG, Sánchez PC, Mandujano VM.** EVANENE Evaluación del Neurodesarrollo del Neonato. Manual 32 CBS. México, UAM Xochimilco 2010.
28. **Rodríguez Hernández M.** *Pediatría.* 2da Ed, Madrid: Ediciones Díaz Santos, 1986
29. **Feiss JL.** Measuring nominal scale agreement among many raters. *Psychol Bull* 1971; 76:378-383.
30. **Miatton M, De Wolf D, François K, Thiery E, Vingerhoets G.** Intellectual, neuropsychological, and behavioral functioning in children with Tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 449-455.
31. **Miatton M, De Wolf D, Francois K, Thiery E, Vingerhoets G.** Neurocognitive consequences of surgically corrected congenital heart defects: A review. *Neuropsychol Rev* 2006;16:65-85.
32. **Miatton M, De Wolf D, François K, Thiery E, Vingerhoets G.** Neuropsychological performance in school-aged children with surgically corrected congenital heart disease. *J Pediatr* 2007; 151:73-78.

33. **Karsdorp PA, Everaerd W, Kindt M, Mulder BJM.** Psychological and Cognitive Functioning in Children and Adolescents with Congenital Heart Disease: A Meta-Analysis. *J Pediatr Psychol* 2007; 32:527-541.
34. **Van der Rijken R, Hulstijn-Dirkmaat G, Kraaimaat F, Nabuurs-Kohrman L, Daniëls O, Maassen B.** Evidence of impaired neurocognitive functioning in school-age children awaiting cardiac surgery. *Dev med child neurol* 2010; 52:552-558.
35. **Kohner EM, Allen EM, Saunders KB, Emery VM, Pallis C.** Electroencephalogram and retinal vessels in congenital cyanotic heart disease before and after surgery. *Brit Med J* 1967; 4:207-210.
36. **Limperopoulos C, Majnemer A, Shellell I, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C.** Neurologic status of newborns with congenital heart defects before open heart surgery. *Pediatrics* 1999; 103:402- 408.
37. **ter Horst HJ, Mud M, Roofthoof MT, Bos AF.** Amplitude integrated electroencephalographic activity in infants with congenital heart disease before surgery. *Early Hum Dev* 2010; 86:759-764.
38. **Mahle WT, Tavani F, Zimmerman RA, Nicolson SC, Galli KK, Gaynor JW, et al.** An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. *Circulation* 2002; 106:109-114.

39. **Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C.** Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery. *J Pediatr* 2000; 137:638-645
40. **Dittrich H, Bühler C, Grimmer I, Dittrich S, Abdul-Khaliq H, Lange PE.** Neurodevelopment 1 year old age in infants with congenital hearth disease. *Heart* 2003; 89:436-441.
41. **Donofrio MT, Massaro AN.** Impact of Congenital Heart Disease on Brain Development and Neurodevelopmental Outcome. *Int J Pediatr* 2010. Article ID 359390, doi: 10.1155/2010/359390. Publicado en línea Agosto 24 2010. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2938447/?tool=pmcentrez>.

### 7.1.11 Tablas y Figuras

Tabla 1. Tipos de cardiopatías diagnosticadas en la muestra bajo estudio.

Tipo de Cardiopatía	n		n
CIV amplia *	1	CIV + HAP *	1
CoAo *	3	CIV perimembranosa *	1
CIV + PCA *	2	CIA+hipertrofia septal	1
Síndrome de Ebstein **	2	CoAo + insuficiencia tricuspídea y mitral *	1
Atresia tricuspídea + estenosis pulmonar, **	1	CIV + CIA + HAP **	1
Atresia tricuspídea + CIA + CIV + PCA **	1	PCA *	3
Dextrocardia + CIV + HP	1	PCA + HP**	1
CIA + estenosis pulmonar + hipoplasia aórtica **	1	PCA + CIV+ CIA **	1
CIV+ CIA + HP**	1	PCA + Insuficiencia tricuspídea *	1
CIV + foramen oval	1	Tetralogía de Fallot **	2
CIV + cabalgamiento de la aorta **	1	Tronco arterioso común **	1
CIV + doble salida de ventrículo izquierdo **	1	Ventrículo único **	1
<b>Total</b>			<b>41</b>

Comunicación interventricular; CIA: Comunicación interauricular; CoAo: Coartación de la aorta; PCA: Persistencia del conducto arterioso; HAP: Hipertensión arterial pulmonar. \* Acianógenas; \*\* Cianógenas.

Tabla 2. Alteraciones electroencefalográficas y neurológicas de acuerdo al tipo de cardiopatía.

Tipo de Cardiopatía	EEG		ND		Total
	Normal	Anormal	Normal	Anormal	
Única*	10 (24.4%)	8 (19.5%)	1 (2.4%)	17 (41.5%)	18 (43.9%)
Asociada**	11 (26.8%)	12 (29.3%)	0	23 (56.1%)	23 (56.1%)
<b>Total</b>	21 (51.2%)	20 (48.8%)	1 (2.4%)	40 (97.6%)	41 (100%)

EEG: Electroencefalogramas; ND: Valoración del Neurodesarrollo.

\*: Cardiopatías aisladas: CIV, CoAo, PCA, Tetralogía de Fallot y Tronco Arterioso Común.

\*\* : Cardiopatías que se presentaron en combinación con otras.

Tabla 3. Relación entre resultados del EEG y valoración del neurodesarrollo con los casos y controles

	Electroencefalograma				Valoración del Neurodesarrollo		
	Anormal	Normal	Total		Anormal	Normal	Total
<b>Cardiopatía</b>	20	21	41	Cardiopatía	40	1	41
<b>Control</b>	1	14	15	Control	† 8	7	15
<b>Total</b>	21	35	56	Total	41	15	56
<b>RM = 13.33 (1.602-111)</b>			<b>RM = 35 (3.769- 325)</b>				
<b>X<sup>2</sup> = 8.31 p = 0.0039</b>			<b>Prueba exacta de Fisher p = 0.00038</b>				

RM: Razón de Momios.

(†) Estos 8 casos mostraron muy leves alteraciones aisladas.

Pies de Figuras:

**Figura 1.** CAH. Paciente masculino de 2.1 meses. Diagnóstico de Comunicación Ventricular amplia y Persistencia del Conducto Arterioso. EEG: Registro en sueño espontáneo. Montaje longitudinal. Trazado simétrico, con variabilidad. Muestra puntas negativas centrales que en ocasiones se generalizan. EEG paroxístico central a predominio izquierdo.

**Figura 2.** KL. Paciente femenina de 2.8 años. Diagnóstico: Tronco Arterioso Común. EEG: Registro en sueño espontáneo. Montaje transversal. Paroxístico en regiones fronto-centrales con propagación a regiones temporales.



Figura 1



Figura 2

## **7.2 Título corto del artículo enviado (segundo artículo)**

EEG y neurodesarrollo en cardiopatías congénitas.

### **7.2.1 Página frontal del manuscrito**

#### **Alteraciones electroencefalográficas y del neurodesarrollo en cardiopatías congénitas severas.**

EEG y neurodesarrollo en cardiopatías congénitas

Francisco J. Esquivel-Hernández<sup>1</sup>, Gustavo G. Mendieta-Alcántara<sup>2</sup>, F. Bernardo Pliego-Rivero<sup>1</sup>, Gloria A. Otero-Ojeda<sup>1</sup>.

1 Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, México  
Paseo Tollocan s/n esq Jesús Carranza, Col. Moderna de la Cruz, Toluca,  
Estado de México, México 50150.

2 Hospital para el Niño, Instituto Materno Infantil del Estado de México  
Paseo Colón s/n esq. Paseo Tollocan, Col Isidro Fabela, Toluca, Estado de  
México, México 50170.

Correspondencia:

Dra. Gloria A. Otero Ojeda

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, México  
Paseo Tollocan s/n esq Jesús Carranza, Col. Moderna de la Cruz, Toluca,  
Estado de México, México 50150

Teléfono: +52 722 2702899 ext. 217

FAX: +52 722 2173552 ext. 218

No palabras: 2961

Fecha de envío: 31 de enero de 2014

## 7.2.2 Carta de aceptación.

2/2/2014 Gmail - Anales de Pediatría: Confirmación de envío  
<https://mail.google.com/mail/u/0/?ui=2&ik=6094286528&view=pt&search=inbox&th=143f47fc5d3d939f> 1/1  
Gloria Otero <oeog45@gmail.com>

### Anales de Pediatría: Confirmación de envío

1 mensaje

Anales de Pediatría <analespediatria@elsevier.com> 2 de febrero de 2014, 15:25  
Para: oeog45@gmail.com, goteroo@uaemex.mx

Estimado/a Dr. Otero:

Le confirmamos la recepción del artículo titulado: "Electroencefalograma y neurodesarrollo en cardiopatías congénitas severas. Estudio de seguimiento.", que nos ha enviado para su posible publicación en Anales de Pediatría.

En breve recibirá un mensaje con el número de referencia asignado y se iniciará el proceso de revisión del artículo. En caso de que sea necesario que haga algún cambio previo, también se le notificará por correo electrónico.

Tal y como se especifica en las normas de publicación de la revista, le recordamos que su manuscrito no puede ser publicado en ninguna otra revista mientras dure el proceso de revisión.

No dude en contactar con la redacción para cualquier información adicional.

Reciba un cordial saludo,

Esther Serrano  
Journal Manager  
Anales de Pediatría  
\*\*\*\*\*

### 7.2.3 Resumen

**Introducción.** Se ha determinado que globalmente las cardiopatías congénitas (CC) son las malformaciones más frecuentes al nacimiento. El objetivo de este trabajo fue determinar el impacto a corto y mediano plazo (6-12 meses aproximadamente) de las CC sobre el SNC mediante el uso de la electroencefalografía tradicional y cuantitativa (EEG/EEGq) así como posterior a la valoración del neurodesarrollo.

**Pacientes y Métodos.** A 21 pacientes (8-27 meses,  $\bar{x}$ = 14.8) con CC severas (grupo CCS) ya estudiados previamente y a 19 niños sanos (grupo C, 8-29 meses,  $\bar{x}$ =14.6) se les realizó EEG, EEGq y una valoración del neurodesarrollo. Se compararon los resultados entre grupos y también los CCS con respecto a sus propios resultados obtenidos en el estudio anterior.

**Resultados.** En el grupo CCS los EEG y EEGq mantuvieron un registro anormal en la segunda evaluación; comparando CCS contra C, en EEGq se observaron diferencias significativas en la banda theta (CCS>C) en derivaciones frontales, centrales y temporales (Wilcoxon:  $p < 0.05$ ), evidencia de enlentecimiento de la actividad de base, hecho probablemente relacionado a retardo en la maduración del SNC. Valorando el neurodesarrollo, 86% de los casos CCS mantuvieron el mismo diagnóstico de la primera evaluación (anormal), siendo hipotono leve y moderado la alteración más frecuente.

**Conclusiones.** Las CCS tienen una repercusión muy importante en la función del SNC, determinado esto por alteraciones en el neurodesarrollo y en la actividad eléctrica cerebral a partir de EEG y EEGq. En los casos de CCS las alteraciones persistieron en el período estudiado.

Palabras clave: Cardiopatías congénitas, electroencefalograma tradicional, electroencefalograma cuantitativo, neurodesarrollo.

#### **7.2.4 Abstract**

**Introduction.** Globally, congenital heart defects (CHD) are the most common malformations at birth. The aim of this study was to determine the impact of CHD on CNS activity and development at short and medium term after applying traditional and quantitative electroencephalography (EEG/EEGq) techniques, and a test of neurodevelopment.

**Patients and Methods.** Twenty one patients (8-27 mo,  $\bar{x}$  = 14.8) with severe CHD (group CHDS) studied previously, and a control (C) group of 19 healthy children (8-29 mo,  $\bar{x}$  = 14.6) were included. All underwent EEG, EEGq and a test of neurodevelopment. The results between groups (C vs. CHDS) and between CHDS (previous vs. present) were compared.

**Results.** In the second evaluation of CHDS children, their EEGq and EEG maintained abnormal recordings. Comparing EEGq between the groups CHDS and C, significant differences of theta band activity in frontal, central and temporal leads were found (CHDS > C; Wilcoxon  $p$  <0.05) suggesting a developmental lag of background activity, probably related to a delayed CNS maturation. Upon assessing neurodevelopment, 86 % of CHDS cases kept the same diagnosis of the first evaluation (abnormal). Mild to moderate hypotone was the most frequent abnormality .

**Conclusions.** CHDS diseases have a very important impact on CNS function as determined by neurodevelopmental testing and by alterations of brain electrical

activity observed through EEG/EEGq. These alterations persisted throughout the period studied.

Key words: Congenital heart diseases, traditional electroencephalogram, quantitative electroencephalogram, neurodevelopment.

### **7.2.5 Introducción**

Globalmente la incidencia de cardiopatías congénitas (CC) es de 6-8/1,000 nacidos vivos<sup>1</sup> y en México Bermúdez y Alarcón informaron de cifras similares<sup>2</sup>. En un estudio realizado en 2 hospitales en Toluca, Estado de México, Mendieta *et al.* encontraron una incidencia de CC de 7.4/1,000 nacidos vivos<sup>3</sup>. El electroencefalograma tradicional o cualitativo (EEG) es un instrumento que ha sido de gran ayuda para evaluar las alteraciones presentes en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con afecciones que pudieran alterar el neurodesarrollo.

A principios de los años 70 Branthwaite hizo registros de EEG durante cirugía cardíaca en 140 pacientes con CC severas (CCS), detectando una alta incidencia de alteraciones en la actividad eléctrica cerebral<sup>4</sup>. Posteriormente, Kritikou y Branthwaite observaron anomalías electroencefalográficas durante todo el procedimiento operatorio en 100 pacientes portadores de CCS<sup>5</sup>. Posteriormente el EEG comenzó a emplearse como herramienta de valor pronóstico. En un estudio de seguimiento efectuado en 117 pacientes portadores de CCS se registró EEG antes y después del procedimiento quirúrgico. Éste mostró que los pacientes con alteraciones electroencefalográficas tipo actividad delta generalizada o asimétrica y

presencia de actividad paroxística resultaron con peor pronóstico, presentando diversos déficits neurológicos y en algunos casos hasta la muerte. Por el contrario los pacientes cuyos registros de EEG fueron normales o con alteraciones leves tuvieron una mejor evolución clínica<sup>6</sup>.

Las alteraciones del EEG y neurológicas no sólo se han observado durante el periodo perioperatorio sino también a largo plazo. En un trabajo de seguimiento de 5 años, Sotaniemi estudió alteraciones del EEG en 55 pacientes con CCS. El 45% de los casos presentaron EEG anormal antes de la cirugía y 25% de los casos continuó presentando anomalías 5 años después<sup>7</sup>. Otros estudios de seguimiento en niños con CCS han demostrado las asociaciones entre las alteraciones del EEG y los déficits neurológicos. Limperopoulos y cols. en una cohorte de 60 niños con CCS sometidos a cirugía cardíaca, observaron que la actividad epileptiforme antes de la cirugía estuvo siempre asociada con alteraciones neurológicas. De igual forma las anomalías moderadas y severas en la actividad de base en el periodo postoperatorio estuvieron fuertemente asociadas a la presencia de trastornos neurológicos agudos. Las anomalías severas de la actividad de base fueron 100% predictivas de muerte en estos pacientes<sup>8</sup>. Los trabajos antes citados han demostrado que el EEG es una herramienta de gran utilidad en la valoración de las funciones cerebrales. Provee información acerca de la severidad de las diferentes disfunciones cerebrales así como la efectividad de los tratamientos en curso<sup>9</sup>. En las últimas décadas el análisis cuantitativo del electroencefalograma (EEGq), particularmente en el dominio de las frecuencias, ha aportado importantes resultados en diversas investigaciones<sup>10, 11</sup> y particularmente ha

sido de gran valor en la evaluación de pacientes con lesiones cerebrales<sup>12,13,14,15</sup>.

En otro orden de ideas, un porcentaje importante de infantes que padecen CCS tanto cianógenas como acianógenas presenta anomalías neurológicas y del desarrollo que persisten en la edad escolar. Al inicio de la vida escolar estos niños presentan una serie de retardos del desarrollo que incluyen deficiencias de coordinación motoras finas y gruesas, de destreza manual y trastornos de conducta tales como inatención, timidez y dificultades cognitivas<sup>16</sup>. Estas deficiencias conducen a la aparición de grandes dificultades para realizar actividades de la vida cotidiana y para la adquisición de independencia personal<sup>17</sup>. Donofrio y Massaro han encontrado que las dificultades de niños de 5 años de edad con CCS se observan particularmente en actividades sociales y de autocuidado. Además, en términos de socialización, habilidades de la vida diaria, comunicación y conducta adaptativa identificaron limitaciones funcionales en 11% a 17% de estos niños<sup>18</sup>.

Considerando que en México no se han llevado a cabo investigaciones de seguimiento que estudien las posibles alteraciones al sistema nervioso en niños portadores de CCS, el presente estudio de seguimiento tuvo como objetivos determinar el curso de esta afección crónica sobre el SNC en niños menores de 36 meses por medio del estudio del EEG tradicional y cuantitativo, así como hacer una valoración del neurodesarrollo.

### **7.2.6 Pacientes y Métodos.**

En este estudio se incluyó a 21 niños menores de 36 meses, nacidos en el Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini” del Instituto de Salud del Estado de México, Ciudad de Toluca, entre febrero de 2010 y enero de 2013 portadores de CCS y que formaron parte de un grupo de 41 pacientes estudiados previamente<sup>19</sup>. Ninguno de los pacientes había sido sometido a cirugía en el momento del presente estudio y la mayoría se encontraba solamente bajo tratamiento farmacológico. Esta investigación se realizó en dos partes: un estudio inicial y un estudio de seguimiento. En el primer estudio la edad promedio de los niños portadores de CCS fue de 7 meses con un rango entre 1 y 21 meses<sup>19</sup>. El estudio de seguimiento se llevó a cabo de 6 a 10 meses después del estudio inicial y el grupo CCS estuvo conformado por 21 pacientes de los 41 estudiados previamente. La edad promedio de estos niños fue entonces de 14.8 meses con un rango entre 8 y 27 meses. Al momento del presente estudio ninguno de los pacientes había sido sometido a cirugía. En la Tabla 1 se presentan las características generales del grupo CCS.

También se conformó un grupo Control (C) con 19 niños de edades entre 8 y 29 meses (promedio: 14.6 meses) procedentes de la consulta del “niño sano”. Igualmente el grupo C fue valorado por el cardiólogo pediatra quien verificó la ausencia de cardiopatía alguna o de enfermedad sistémica y que además cumplieron con los criterios de inclusión antes expuestos.

Procedimiento: A todos los casos, C y CCS, se les realizó EEG convencional con un electroencefalógrafo digital Medicid 5 (Neuronic Mexicana) con un factor

de ganancia de 10,000x y un ancho de banda entre 0.3 y 30 Hz. La impedancia de los electrodos se mantuvo por debajo de los 5,000 Ohms. El registro se realizó en una habitación en penumbra, sonoamortiguada y durante sueño espontáneo en el regazo de sus madres. Para el registro EEG se colocó un gorro de licra con electrodos de superficie distribuidos según el Sistema Internacional 10-20, en 19 derivaciones monopolares (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, FZ, CZ Y PZ) y usando como referencia los lóbulos de las orejas en cortocircuito. En los niños menores de 3 meses de edad se registraron además electrocardiograma, oculograma y electromiograma simultáneamente al registro de EEG (20 a 30 minutos). A partir del registro monopolar se obtuvieron los montajes longitudinal, transverso, Laplaciano y de referencia promedio.

El EEG fue categorizado como normal o anormal, considerándose anormales aquellos registros con actividad de base lenta continua o intermitente, y/o presencia de actividad paroxística. Los registros fueron interpretados independientemente por dos especialistas sin conocimiento previo del diagnóstico clínico de cada caso. Para el estudio de EEGq (etapa II de sueño) se seleccionaron fuera de línea 24 segmentos del registro EEG. Cada segmento constó de 2.6 segundos de registro, libre de artefactos, de husos de sueño y de actividad paroxística. A continuación se calcularon las medidas espectrales de banda ancha (potencias absoluta y relativa, PA/PR) en los siguientes rangos de frecuencia: delta, 1.5 a 3.5 Hz; theta, de 4.0 a 7.5 Hz; alfa, de 8 a 12.5 Hz y; beta, de 13 a 19.4 Hz.

Se aplicó también un instrumento de valoración del neurodesarrollo creado en el Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría el cual ya fue estandarizado en la población mexicana<sup>20</sup>. El instrumento explora tono activo y pasivo, postura al desplazamiento, rangos de movimiento por segmentos, reflejos y reacciones primitivas (automatismos), equilibrio, coordinación motriz, reflejos exteroceptivos y miotáticos y características del desarrollo sensoriomotriz en diversas posturas (decúbito prono, supino, sedente, marcha y bipedestación). El instrumento califica el retraso o cambios cualitativos que se presentan frecuentemente asociados al daño neurológico. Estos representan patrones de expresión funcional alterada, por ejemplo, asimetrías, persistencia de comportamientos primitivos, desviaciones en la secuencia ontogénica de adquisición, etc. La evaluación se realizó en forma individual con el niño en estado funcional óptimo o estado 4 de Precht. Esto es, despierto y sin llanto y en presencia de la madre o cuidador principal. La secuencia de exploración que se siguió fue en sentido céfalo-caudal, consistente en observar y manipular al niño en cada postura: decúbito dorsal, decúbito ventral, sedente, bipedestación y marcha. Cada prueba individual tuvo una duración aproximada de 20 a 30 minutos a lo largo de la cual se hizo una videograbación para su posterior análisis y calificación.

Las áreas de desarrollo exploradas fueron: a) tipo de tono, normotono, hipotono o hipertono; áreas motoras gruesa y fina; área de lenguaje y; área de cognición. Éstas se calificaron de acuerdo a la presencia o ausencia de la conducta esperada para la edad y se categorizaron como normal, retraso leve, retraso moderado y retraso severo. Todos los casos, C y CCS, fueron citados

de nueva para repetir el estudio seis meses después de la realización del primero. Sin embargo, sólo 21 pacientes completaron la segunda etapa.

**Consideraciones éticas:** Este proyecto fue aprobado por los Comités de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México y del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini”. Siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki, en todos los casos los padres que aceptaron la participación de sus niños en el estudio fueron informados previamente de los objetivos y procedimientos a seguirse, de los posibles riesgos, incomodidades y beneficios que la investigación implicó. Asimismo, se explicó el derecho a retirarse del estudio sin que ello implicara penalidad alguna. Sólo participaron aquellos niños cuyos padres aceptaron y firmaron de conformidad la carta de consentimiento informado.

Análisis estadístico.

Los resultados del EEG tradicional y de la valoración del neurodesarrollo de primeros y segundos registros fueron comparados en tablas de contingencia por medio de la prueba de McNemar y se aceptó como valor significativo  $p < 0.05$ . Para el EEGq, una vez obtenidos los valores de PA y PR se aplicó una prueba de Wilcoxon para evaluar las diferencias de PA y PR en las 4 bandas (alfa, beta, delta y theta) entre los primeros y segundos registros. Para los análisis EEGq se usó la transformación a logaritmo natural de los datos. A todos los valores obtenidos se les realizó previamente la sustracción del factor de escala global, factor que está relacionado con las características del hueso, la geometría del cráneo y conductancia de la piel<sup>12</sup>; es constante en cada sujeto y para todas las frecuencias, derivaciones y estados funcionales y varía

con la edad. La PA tiene asociada un factor multiplicativo de escala que es responsable del 40% de la variabilidad interindividual. Para la comparación entre grupos se aplicó la prueba de diferencias de medias de Mann Whitney, aceptándose como valor significativo  $p < 0.05$ .

### **7.2.7 Resultados**

EEG. Trece de los 21 casos (62%) mantuvieron un registro anormal en la segunda evaluación (ver ejemplo en la Figura 1), consistentes en paroxismos de ondas agudas, puntas, punta onda y ondas lentas. Otros 3 pacientes (14%) mantuvieron un EEG normal en ambas evaluaciones (Figura 2). Cuatro casos (19%) mostraron un trazado normal la primera vez pero en el segundo estudio resultó anormal y sólo un niño mejoró ya que en la primera toma de registro el EEG fue anormal y en la segunda normal (Tabla 2).

Neurodesarrollo. Se calificaron nuevamente en sus segundas evaluaciones como anormales 18 casos (86%), mientras que 3 casos (14%) tuvieron una valoración normal (Tabla 2). La alteración neurológica más frecuente fue el hipotono de los tipos leves y moderados, aunque se incrementó el número de casos que presentaron alteraciones en el área de cognición (2 de 8 casos, respectivamente).

La prueba de McNemar aplicada para comparar los resultados del EEG y del neurodesarrollo de las primeras evaluaciones con las de seguimiento, no resultó estadísticamente significativas ( $p < 0.088$ ).

EEGq. Al aplicarse la prueba de Wilcoxon no se encontraron diferencias significativas entre el primero y segundo registro. En la mayoría de los casos se mantuvo igual en ambas ocasiones, como ocurrió con el EEG. Al comparar las potencias absolutas entre controles y cardiópatas se observaron diferencias significativas, en la banda theta, principalmente en las derivaciones frontales, centrales y temporales, el grupo CCS obtuvo valores más altos que el grupo C y no se encontraron diferencias significativas en el resto de las bandas de frecuencias (Tabla 3).

### **7.2.8 Discusión.**

Los niños que padecen CCS se encuentran en alto riesgo de padecer problemas de neurodesarrollo. Aunque un deterioro neurológico grave en estos niños es poco frecuente y la mayoría de ellos presenta inteligencia normal, un número significativo de ellos sí muestra desventajas en habilidades motoras y lingüísticas de orden superior, así como en capacidad de atención entre otros déficits<sup>21</sup>. En el presente trabajo se determinó que en niños con CCS y sin intervención quirúrgica existen alteraciones en la normalidad de la evolución de la actividad eléctrica cerebral y del neurodesarrollo en un lapso de 6 a 10 meses. Con respecto al EEG la aplicación de la prueba de McNemar resultó no significativa al comparar la actividad eléctrica cerebral entre un primer y un segundo estudio. En la mayoría de los casos se mantuvo el registro anormal (Tabla 2 y Figura 1). Por el contrario, en cuatro pacientes se observó un empeoramiento en el trazado del EEG y solamente un caso presentó normalización del mismo (ver Tabla 2 y Figura 2). En un estudio de seguimiento del EEG en 55 pacientes con CCS, el 45% de los casos presentó EEG anormal

previo a intervención quirúrgica. Cinco años después, en 6 casos (25%) persistió el registro anormal<sup>7</sup>. Aunque en ese estudio el porcentaje de casos en que persistieron las alteraciones electroencefalográficas fue mucho menor que las que se reportan en el presente trabajo, hay que tener en cuenta que el registro de EEG se realizó mucho tiempo después de haberse realizado la operación. En este trabajo ninguno de los pacientes estudiados había recibido tratamiento quirúrgico. El estudio de Sotaniemi muestra que a pesar del tratamiento quirúrgico y del tiempo transcurrido, un número importante de casos preserva un EEG patológico. En esta investigación los resultados del EEG indican fuertemente que las CCS se acompañan de alteraciones del SNC que suelen ser persistentes.

Por otra parte, de acuerdo al análisis del qEEG se observó que no hubo cambios significativos entre la primera y la segunda mediciones, predominando la actividad lenta en ambos registros. Además, se encontró que en niños CCS hubo un aumento estadísticamente significativo de PA theta. Esta observación es importante ya que a pesar del corto lapso de tiempo transcurrido entre la primera y la segunda evaluación –6 a 10 meses–, se observa que la condición fisiológica de algunos niños portadores de CCS tiende rápidamente a un empeoramiento. Al respecto, no hemos encontrado referencias de estudios de EEGq en casos de CCS por lo que es importante seguir la evolución neurológica de los niños afectados por CCS.

Con respecto al estudio de neurodesarrollo se encontró que la mayoría de los casos estudiados (86%) mantuvo la calificación de la primera evaluación, lo

que se comprobó al aplicar la prueba de McNemar. De acuerdo a Wernovsky, se menciona que dependiendo de la severidad del defecto cardiaco, la incidencia de alteraciones del neurodesarrollo llega a alcanzar hasta el 70% de los casos<sup>22</sup>. Esto coincide con los resultados del presente estudio ya que todos los pacientes eran portadores de CCS. Mediante diversas técnicas de imagenología Miller y colaboradores examinaron a 41 bebés con CCS antes de ser sometidos a cirugía. En 39% de los casos hallaron evidencias de daño cerebral<sup>23</sup>, resultados que son similares a los encontrados por Licht y cols.<sup>24</sup> Es importante destacar que si bien la alteración neurológica más frecuente fue el hipotono, en la segunda valoración se incrementó el número de casos con alteraciones en el área de cognición (2 de 8 casos), lo que corrobora otros estudios en los que se ha observado que también el desempeño cognitivo resulta afectado a mediano y largo plazo<sup>17,24,25</sup>.

### **7.2.9. Conclusiones**

Tanto nuestras observaciones como las de otros investigadores apuntan hacia el hecho de que las CCS tienen una repercusión negativa muy importante sobre el desarrollo del SNC. El estudio de desarrollo y maduración del SNC realizado en el presente trabajo mediante registros de EEG y análisis de qEEG sugieren fuertemente que la CCS se asocian a alteraciones de la actividad eléctrica cerebral de base y que en la mayoría de los casos esas alteraciones persisten al menos en el período de observación seguido en este estudio. Aunque ninguno de los pacientes había sido intervenido quirúrgicamente, todos ellos se encontraban bajo tratamiento medicamentoso por lo que es importante recalcar que el manejo médico de su condición cardiológica no necesariamente

tiene efectos positivos sobre la actividad eléctrica cerebral y, en general, sobre el neurodesarrollo.

La valoración del neurodesarrollo realizada mostró evidencias de que las alteraciones neurológicas detectadas en los niños con CCS corresponden principalmente a cambios en tono muscular, persistentes 6-10 meses después de la primera determinación. Un hecho relevante es que entre ambas evaluaciones las deficiencias en el área de cognición se incrementaron, lo que debe tenerse como una señal de alarma por cuanto se ha señalado que un porcentaje importante de infantes que padecen CCS también son portadores de anormalidades neurológicas y del desarrollo comunes tanto en cardiopatías cianógenas como acianógenas. Entre estas se incluyen inatención, timidez y dificultades cognitivas las cuales persisten en la edad escolar<sup>16</sup>.

Al comparar los resultados del análisis de qEEG entre grupos, C vs. CCS, se obtuvo un aumento de la potencia absoluta theta en los niños cardiopatas con respecto a sus coetáneos sanos. Este enlentecimiento de la actividad de base probablemente esté directamente relacionado a un retardo global en la maduración del SNC: migración neuronal, mielinación, formación de contactos sinápticos, extensión del árbol dendrítico, etc.

### **7.2.10. Bibliografía**

1. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2002; 39:1890-1900.
2. Bermúdez Alarcón J, Villalón Calderón VH, Ixcamparij Rosales C, Aceves Millán R, Antunez S, Díaz, Cabañas AC. Incidencia de las cardiopatías congénitas en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. Abril 2002; 7:41-45.
3. Mendieta Alcántara GG, Otero Ojeda GA, Motolinía R, Colmenero M, Pliego Rivero FB, Fernández T, Ricardo-Garcell J. Estudio electroencefalográfico en niños con cardiopatías congénitas severas. Revista Ecuatoriana de Neurología. 2011, 20: 60-67.
4. Branthwaite M.A. Detection of neurological damage during open-heart surgery. Thorax 1973; 28:464-472.
5. Kritikou PE, Branthewaite MA. Significance of changes in electrical activity at onset of cardiopulmonary bypass. Thorax 1977; 32:534-538.
6. Hansotia PL, Myers WO, Ray JF, Greehling C, Sautter RD. Prognostic value of electroencephalography in cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 1975 Feb;19(2):127-34.

7. Sotaniemi KA. Five- year neurological and EEG outcome after open- heart surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985; 48:569-575.
8. Limperopoulos C, Majnemer A, Shellell I, Rosenblatt B, et al. Association between electroencephalographic findings and Neurologic status in infants with congenital heart defects. *J Child Neurol*. 2001;16:471-476.
9. Olson DM, Davis AS. The use of EEG in assessing acute and chronic brain damage in the newborn. En Benitz WE, Stevenson DK & Sunshine P.(eds) *Fetal and neonatal Brain injury*, Cambridge university Press, UK, 2003, cap 17, pp. 196- 208.
10. Ricardo-Garcell J. Clinical homogeneity vs EEG heterogeneity in psychiatric illness. Attention Deficit Hyperactivity Disorder a good example.: International Meeting of Mind & Electrophysiolog, Guadalajara, Mexico, 2005.
11. Prichep LS, Mas F, Hollander E, Liebowitz M, John ER et al. Quantitative electroencephalographic subtyping of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1993;50(1):25-32.
12. Ricardo J, Fernández-Bouzas A, Harmony T, Ballesteros A. Importancia de la sustracción de un factor de escala global de las potencias absolutas del electroencefalograma para la ubicación precisa de la actividad electroencefalográfica anormal. *Salud Mental* 2002, 25: 25-34.

13. Ricardo J. Aportes del electroencefalograma convencional y el análisis de frecuencias para el estudio del trastorno por déficit de atención. Primera parte. *Salud mental* 2004; 27: 22- 27.
14. Aguilar L, Rodríguez RF, Marrero P, García R, Morgade RM. Análisis espectral del electroencefalograma en pacientes con epilepsia rolándica. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* 2012; 11(1) 45-50.
15. Ricardo J, Rueda W. Electroencefalograma y potenciales relacionados con eventos en el trastorno obsesivo compulsivo. *Salud mental*. 2009; 31: 173-181.
16. Miatton M, De Wolf DD, François K, Thiery E, Vingerhoets G. Intellectual, neuropsychological, and behavioral functioning in children with Tetralogy of Fallot J. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:449-455.
17. Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell, MI, Rohlicek C, Rosenblatt B, Tchervenkov C. Developmental and Functional Outcomes at School Entry in Children with Congenital Heart Defects. *J Pediatr*. 2008; 153: 55-60.
18. Donofrio MT, N.Massaró AN. Impact of Congenital heart disease on brain development and neurodevelopmental outcome. *Int J Pediatr*. doi:10.1155/2010/359390. Accesado julio/2013.
19. Esquivel Hernández FJ., Pliego Rivero FB, Mendieta Alcántara GG, Ricardo Garcell J, Otero Ojeda GA. Alteraciones electroencefalográficas y del

neurodesarrollo en niños portadores de cardiopatías congénitas severas. Estudio preliminar. *Gac Med Mex.* 2013, 149: 605-612.

20. Alvarado RG, Sánchez PC, Mandujano VM. EVANENE Evaluación del Neurodesarrollo del Neonato. Manual 32 CBS. México, UAM Xochimilco 2010.

21. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, Mussatto KA, Uzark K, Goldberg CS, Johnson WH Jr, Li J, Smith SE, Bellinger DC, Mahle WT. Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease: Evaluation and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126:1143-1172, doi: 10.1161/CIR.0b013e318265ee8a. Accesado nov., 2013.

22. Wernovsky G. Current insights regarding neurological and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital cardiac disease. *Cardiol Young.* 2006, 16 (suppl 1): 92–104.

23. Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, Xu D, Glidden DV, Charlton N, Karl T, Azakie A, Donna M, Ferriero DM, Barkovich AJ, Vigneron DB. Abnormal Brain Development in Newborns with Congenital Heart Disease. *N Engl J Med* 2007; 357:1928-1938.

24. Licht DJ, Shera DM, Clancy RR, Wernovsky G, Montenegro LM, Nicolson SC, Zimmerman RA, Spray TL, Gaynor JW, Vossough A. Brain maturation is

delayed in infants with complex congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009, 137: 529-536.

25. Belliger DC, Wypij D, duDuplessis AJ. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorax Cardiovasc Surg.* 2003, 126: 1385-1396.

### 7.2.11. Tablas y Figuras.

Tabla 1. Descripción general de la muestra de Cardiopatas

Sexo	Edad	Diagnóstico	Tipo de cardiopatía
F	27	Atresia tricuspídea	cianógena
F	13	CIV + CIA + HAP	acianógena
M	7	Atresia tricuspídea, CIA, CIV + estenosis pulmonar	cianógena
M	11	CIV	acianógena
M	18	CIA+ hipertrofia septal	acianógena
M	8	Síndrome de Ebstein	cianógena
M	11	CIV	acianógena
F	13	CIV perimembranosa	acianógena
M	22	CIV + foramen oval	acianógena
F	22	PCA	acianógena
F	12	CIV+ PCA + HAP	cianógena
M	15	CoAo	acianógena
M	13	CIV	acianógena
M	20	CIV + Hipertensión pulmonar	acianógena
F	10	CoAo + insuficiencia tricuspídea y mitral	acianógena
F	10	CIV + CIA + Atresia Tricuspídea	cianógena
F	11	PCA	acianógena
F	11	CIV	acianógena
F	27	CIV+ PCA	acianógena
F	22	CIV+ PCA	acianógena
F	8	CIV	acianógena

CIV: Comunicación interventricular; CIA: Comunicación interauricular; CoAo: Coartación de la aorta; PCA: Persistencia del conducto arterioso; HAP: Hipertensión arterial pulmonar

Tabla 2. Resultados del EEG y del Neurodesarrollo:  
Primera y segunda valoración.

Casos	EEG		Neurodesarrollo	
	1ª	2da	1ª	2da
1	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
2	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
3	Normal	Anormal	Anormal	Anormal
4	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
5	Normal	Anormal	Anormal	Anormal
6	Anormal	Normal	Anormal	Anormal
7	Normal	Normal	Anormal	Normal
8	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
9	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
10	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
11	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
12	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
13	Normal	Anormal	Anormal	Anormal
14	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
15	Normal	Normal	Anormal	Normal
16	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
17	Normal	Anormal	Anormal	Anormal
18	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
19	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
20	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
21	Normal	Normal	Anormal	Anormal

Tabla 3. EEGq. Diferencias de medias entre Controles y Cardiopatas

Derivaciones	PA $\theta$ ( $\mu$ V)		p
	Controles	Cardiopatas	
FP1	6329.39	10628.72	.010
FP2	6542.18	11155.76	.004
F3	9278.28	15362.95	.008
F4	9387.44	16457.89	.004
C3	10537.46	20323.31	.005
C4	9794.67	19329.79	.005
F7	6277.81	11085.51	.008
F8	6843.36	12319.91	.006
T3	6695.64	10331.83	.022
T4	6640.88	12812.30	.024
FZ	17252.41	39542.08	0.009
CZ	27504.12	32983.89	.050

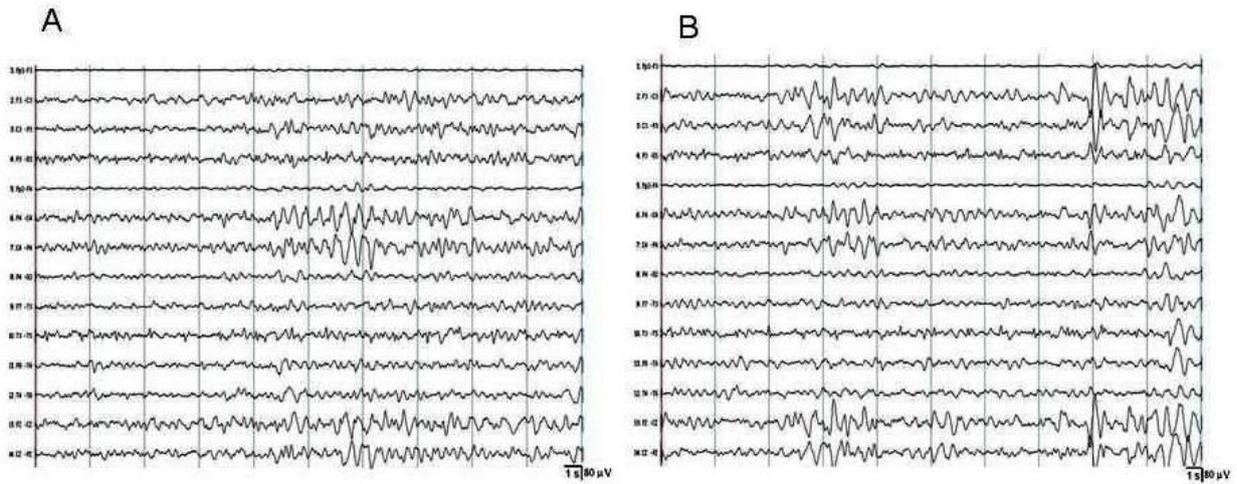


Figura 1

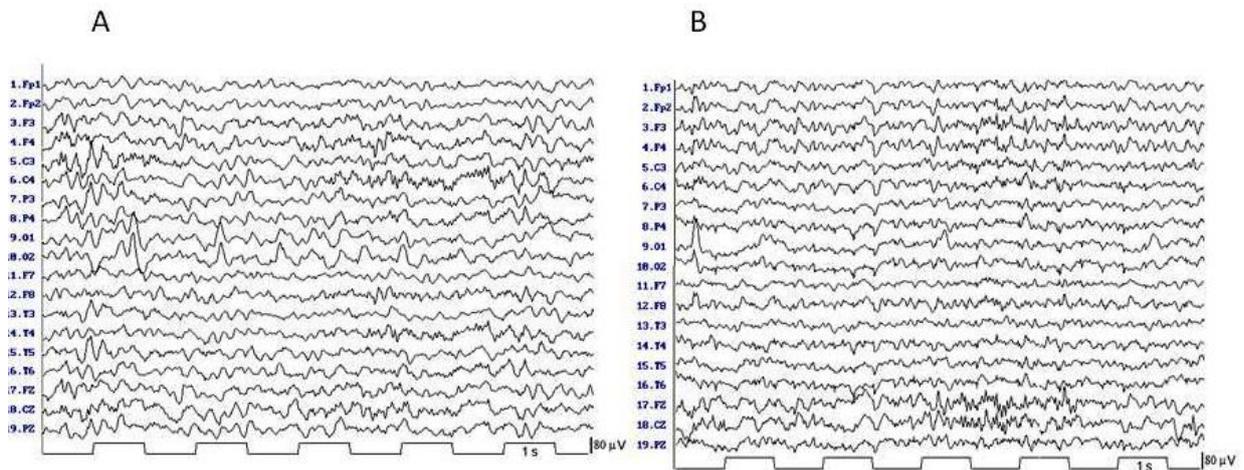


Figura 2

Pies de figuras:

Figura 1: Paciente femenino. Diagnóstico: Comunicación interventricular+ Comunicación interauricular+ Atresia tricuspídea.

A: Primer registro a los 4 meses de edad. Montaje longitudinal con presencia de paroxismos tipo onda aguda de 4.8 hz de 210 ms en regiones fronto centrales derechas y centrales.

B: Segundo registro 11 meses de edad. Montaje longitudinal. Se aprecian paroxismos en las mismas regiones con presencia de descargas generalizadas de amplio voltaje.

Diagnóstico neurológico: Hipotono moderado de predominio en tronco inferior con retraso leve en área motora gruesa y fina persistente en ambas evaluaciones.

Figura 2: Paciente masculino. Diagnóstico: Comunicación interventricular.

A: Primer registro a los 3 meses de edad. Montaje de referencia promedio. Normal

B: Segundo registro a los 11 meses de edad. Montaje de referencia promedio.

Continúa normal.

Diagnóstico neurológico: Hipotono leve a moderado en la primera valoración y normal en la segunda.

## 8. Discusión General

Las cardiopatías congénitas son el problema cardiológico de más relevancia en la edad pediátrica y ocupan el segundo lugar dentro de las malformaciones congénitas (Saddler, 2005). Su incidencia es similar en todo el mundo (Arredondo et al., 1990; Hoffman, J., Kaplan, S., 2002) y su etiología se ha considerado multifactorial con interacción entre factores ambientales y genéticos (Heusser, et al., 1997).

A pesar de los importantes avances quirúrgicos que han mejorado la supervivencia de los cardiópatas, algunos estudios han demostrado que más de la mitad de estos pacientes han presentado alguna forma de trastorno en el desarrollo. (Limperopoulos et al., 2001; Hövels-Gürich et al., 2002; Palencia, 2002; Majnemer et al., 2006). Se ha observado que el crecimiento y desarrollo de los niños con CCs se ve afectado en mayor o menor medida dependiendo de la severidad de la perturbación hemodinámica, aunque se presenta siempre por debajo del promedio normal de la población general (Arretz, 2000).

En general, las repercusiones de las CC y/o de los procedimientos quirúrgicos en su tratamiento se han estudiado ampliamente desde el punto de vista neuropsicológico y psicométrico (Wray y Sensky, 2001; Miatton, et al., 2006, 2007; Karsdorp et al., 2007; Van der Rijken et al. 2010), sin embargo, se ha dedicado muy poca atención al estudio del EEG en estos pacientes y son casi inexistentes los estudios de posible asociación entre los resultados de la actividad electroencefalográfica y los datos neuropsicológicos.

En el presente trabajo se ha estudiado la importante repercusión que tienen las CC sobre el desarrollo del SNC a través del EEG y la valoración del neurodesarrollo psicomotor, así como la posible relación entre ambas mediciones. También se realizó un estudio de seguimiento que permitiera evaluar si las alteraciones del SNC se mantienen después de cierto tiempo. Discutiremos primero los resultados del estudio inicial.

En años anteriores ya se habían realizado estudios con el empleo del EEG en los que en niños con CCS antes y después del tratamiento quirúrgico (Kohner, et al. 1967). En estos trabajos se observó que antes de la cirugía la mayoría de los casos mostraron registros calificados como anormales que consistieron principalmente en ritmo de base lento, ondas agudas y trenes de espiga onda. Nuestros resultados coinciden con los de estos autores.

En 1995 Somataniemi observó registros EEG calificados como anormales en el 45% de los pacientes con CCS estudiados antes de la cirugía. Más recientemente ter Horst, et al, (2010 ) encontraron, en 61 recién nacidos a término portadores de CC cianógenas y acianógenas, registros de EEG anormales en el 45% y severamente anormales en 14% de los casos. De forma similar en nuestro estudio inicial el 48.8% de los casos presentaron EEGs anormales.

En otro estudio realizado en 60 niños con CC que fueron sometidos a cirugía cardiaca, se investigó la presencia de anormalidades neurológicas y

electroencefalográficas, se encontró actividad paroxística en el 19% de los niños, así mismo 46% mostraron anormalidades neurológicas, las cuales incluyeron hipotonía, letargo, irritabilidad, asimetrías y solo pocos casos presentaron hipertonía y convulsiones (Limperoupulos, et al. 2001). Igualmente en nuestro trabajo observamos la presencia de hipotonía, de hipertonía leve, así como un solo caso de convulsiones. En los resultados presentados por Limperoupulos la hipotonía fue el signo neurológico más frecuente al igual que en nuestro estudio.

De acuerdo a Mahle et al. (2002), las alteraciones neurológicas que incluyen hipotonía y convulsiones suelen ser frecuentes en pacientes con CCS. Estos autores también reportaron hallazgos en las imágenes de resonancia magnética (IRM), tales como infartos, leucomalacia periventricular y hemorragias. Aunque nuestros objetivos no implicaban los estudios de neuroimagen la frecuencia en los signos neurológicos fue similar a la referida por estos autores.

En el nuestro estudio el área de motricidad gruesa fue la más afectada en todos los casos, en segundo lugar la motricidad fina y por último el área de lenguaje. Esto coincide con los estudios del grupo de Limperopoulos (1999, 2000) quienes observaron, en niños menores de dos años portadores de CC severas y que no habían recibido tratamiento quirúrgico correctivo, que en el 50% de los recién nacidos se presentaban anormalidades neurológicas, entre ellas hipotonía, hipertonía, actividad nerviosa exaltada y asimetrías en la motricidad. En el grupo de lactantes se observó hipotonía, letargia y asimetría

en la motricidad gruesa. Otros autores también han informado de la presencia de alteraciones neurológicas previo a cirugía en cohortes de pacientes afectados de diferentes CCs (Donofrio y Massaro, 2010).

En el presente trabajo la mayoría de las alteraciones electroencefalográficas se presentaron principalmente en aquellos pacientes con cardiopatías de tipo asociada. Estos a su vez presentaron el mayor número de alteraciones en el neurodesarrollo. De acuerdo a la valoración neuropsicológica las principales áreas afectadas fueron motricidad gruesa y fina.

La segunda parte de nuestro estudio tuvo como objetivo determinar en niños menores de 36 meses portadores de CCS, el curso de la afección crónica sobre el SNC por medio del estudio electroencefalográfico tradicional y cuantitativo así como la valoración del neurodesarrollo. De los 41 pacientes con CCS de la primera fase del estudio se les dio seguimiento a 21 casos, es importante mencionar que a ningún paciente se había sometido a tratamiento quirúrgico.

Con respecto al EEG tradicional no hubo cambios entre el primer y segundo estudio (prueba de McNemar no significativa), lo que indica que la mayoría de los casos mantuvo un registro anormal. Cuatro pacientes mostraron un trazado normal la primera vez y el segundo estudio resultó anormal, solamente en un niño se normalizó el registro en la segunda evaluación. En reportes previos se menciona que 5 años después del tratamiento quirúrgico el 25% de los casos estudiados mantenían alteraciones electroencefalográficas (Sotaniemi 1985).

Los resultados del EEG tradicional obtenidos en esta investigación apuntan a que las CCS se acompañan de alteraciones en el SNC que suelen persistir al menos en el período estudiado.

Las cardiopatías congénitas, especialmente las severas, conducen a alteraciones del flujo sanguíneo fetal que se traducen en un crecimiento y desarrollo cerebral alterados. Según McQuillena et al. (2010) las lesiones de sustancia blanca y el retardo en el neurodesarrollo entre ligero y moderado suelen observarse comúnmente en estos niños aún después de la cirugía en el período neonatal.

El desarrollo del cerebro y el corazón se interceptan en muchos niveles. La organogénesis temprana se produce simultáneamente siguiendo programas de desarrollo similares. La formación y el refinamiento de las conexiones en el cerebro requiere la actividad neuronal, que conduce a un aumento en el metabolismo del cerebro con la dependencia de la función del corazón para la entrega de oxígeno y sustrato (Srivastava, 2006). Considerando estos planteamientos es posible suponer que las alteraciones electroencefalográficas encontradas en este estudio pudieran depender en cierto grado de una alteración en el establecimiento de las conexiones nerviosas centrales debido a la incompetencia del corazón para suplir las necesidades metabólicas del cerebro en desarrollo, lo que se manifestaría en una actividad eléctrica cerebral anormal.

Con respecto al estudio del EEGq, al igual que en el EEG cualitativo no hubo cambios importantes entre la primera y segunda medición. Se mantuvo un aumento de actividad lenta, especialmente en la potencia absoluta theta con respecto al grupo de niños sanos estudiados. El EEGq permite una más precisa evaluación de la actividad de base del EEG, por lo que estos resultados evidencian a una inmadurez de la actividad eléctrica cerebral en los niños cardiopatas.

## **9. Conclusiones Generales**

Considerando los resultados obtenidos en este estudio podemos concluir lo siguiente:

- Un porcentaje alto de niños con CCS muestran un EEG con alteraciones de tipo epileptiforme fundamentalmente y un EEGq predominantemente lento que sugiere retardo del desarrollo del SNC.
- La valoración del neurodesarrollo realizada evidenció que las alteraciones neurológicas detectadas en los niños con CCS corresponden principalmente a cambios en el tono muscular que persistieron 6 meses después de la primera evaluación.
- Las CCS se asocian a alteraciones de la actividad eléctrica cerebral y del neurodesarrollo que en la mayoría de los casos persisten al menos en el período de observación seguido en este estudio.
- Estos hallazgos pudieran depender alteraciones del flujo sanguíneo fetal que se conducen a un crecimiento y desarrollo cerebral alterados.

### **9.1. Limitaciones**

La mayor limitación de este trabajo es el tamaño de la muestra y su heterogeneidad que no permite hacer generalizaciones adecuadas. La captura de una muestra suficientemente grande de cardiopatías congénitas específicas requiere de la participación de varios centros hospitalarios, o de hospitales de concentración de estas patologías y un tiempo de estudio largo.

### **9.2. Recomendaciones**

Continuar este trabajo a largo plazo para lograr muestras más homogéneas.

Realizar estudios de flujo cerebral y de imágenes y EEG simultáneos.

## 10. Referencias

Alcaraz, V.M., Gumá, E. (2001). Texto de ciencias cognitivas (1ra. Ed.). México: Editorial El Manual Moderno.

Alvarado, R.G., Sánchez, P.C, Mandujano, V.M. (2010). Evaluación del Neurodesarrollo del Neonato. Manual 32 CBS. México, UAM Xochimilco.

Amiel-Tison, Claudine, L. (1984). Valoración neurológica del recién nacido y del lactante, (1ra. Ed.). Barcelona: Editorial Masson S.A.

Arqué, J.M., Quero, J.M. (1980). "Tetralogía de Fallot". En Cardiología pediátrica clínica y quirúrgica: Editorial Salvat.

Arredondo de Arreola, G., Rodríguez, R., Treviño, M.G., Astudillo, G., Russildi, J.M. (1990). Malformaciones congénitas en recién nacidos vivos. Bol. méd. Hosp. Infant. Méx, 47: 822-827.

Arretz, V.C. (2000). Cirugía de las cardiopatías congénitas en el recién nacido y lactante. Rev. Chil. Pediatr. 71, 147-151.

Avery, J, B. (1985). Neonatology (1ra. Ed.). Philadelphia: Editorial J.B. Lippincott Co.

Bellinger, D.C., Wernovsky, G., Rappaport, L.A, Mayer, J.E., Castaneda, A.R., Farrell, D.M., Wessel, D.L., et al. (1991). Cognitive development of children following early repair of transposition of the great arteries using deephypothermic circulatory arrest. *Pediatrics*. 87:701-707.

Berger, H., Uber. (1932). Das elektrenkephalogramm des Menschen: IV *Archiv Fur Psychiatrie und nervenkrankheiten*, 97, 6-16. Citado por Gloor P. Hans Berger and the discovery of the electroencephalogram. *Electroenceph. Clin Neurophysiol*, 28; 1969. p. 1–36.

Buendía, H.A. (2001). Estado actual del manejo del niño con cardiopatía congénita. *Arch Cardiol Mex*. Vol. 71 Supl. 1: s32-s35.

Buendía, H.A. (2005). A propósito de las cardiopatías congénitas. *Arch Cardiol Mex*. 75:387-888.

Capute, J, A. (1978). Primitive reflex profile. University Park Press International Publishers in Science and Medicine. Baltimore.

Chock, V.Y., Reddy, V.M., Bernstein, D., Madan, A. (2006). Neurologic events in neonates treated surgically for congenital heart disease. *Journal of Perinatology*. 26: 237–242,

Dargassies, S., Saint – Anne. (1977). Desarrollo neurológico del recién nacido de término y prematuro (1ra. Ed.). Buenos Aires Argentina: Editorial Médica Panamericana S.A.

Dawson & Fisher, K.W. (1994). Human behavior and developing. New York: Guilford.

Delmonica, E.A. (1984). Electroencefalografía (2da. Ed.). Buenos Aires: Editorial El ateneo.

Dittrich, H., Bühner, C., Grimmer, I., Dittrich, S., Abdul-Khaliq, H., Lange, P.E. (2003). Neurodevelopment 1 year old age in infants with congenital heart disease. *Heart*; 89:436-441.

Donofrio, M.T., N. Massaro, A.N. (2010). Impact of Congenital heart disease on brain development and neurodevelopmental outcome. *Int J Pediatr.* doi:10.1155/2010/359390. Accesado julio/2013.

Duffy, F.H., Burchfiel J.L., Lombroso C.T. (1979). Brain Electrical Activity Mapping (BEAM): a method for extending the clinical utility of EEG and evoked potential data. *Ann. Neurol.* 5: 309-321.

Duffy, F.H., Iyer, V.G., Survillo, W.W. (1989). Clinical electroencephalographic and topographic brain mapping. New York: Ed. Springer- Verlag.

Ellingson, R.J., Lindsley, D.B. (1949). Brain waves and cortical development in newborns and young infants. *American Psychologist*. 4, 248- 249.

Espino, J., Cárdenas, N., Cruz, R. (1968). Patent ductus arteriosus. *Circulation*. 38: 45-55.

Feiss, J.L. (1971). Measuring nominal scale agreement among many raters. *Psychol Bull*; 76:378-383.

Ferber, R. and Meik, K. (1995). Principles and practice of sleep in medicine in the child. W.B. Saunders Compañy. A division of Harcourt Brace & Company. Filadelfia- Toronto-Montreal- Londres.

Gaches, J., Fredy, D. (1986). Electroencephalographie Quantifiee (carlographie) et Tomodensitometrie Cranienne. *Encyclopedie Medico Chirurgicale, Neurologie*: 1735, A 50:1 -8. Paris.

Galli, K., Kimmerman, R.A., Jarvik, G.P., Wernovsky, G., Kuypers, M.K., Clancy, R.R., et al. (2004). Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 127: 692-704.

Games, J., Trononis, G. (2006). *Introducción a la pediatría (7 ma Ed.)*. México: Méndez Editores.

Glauser, T.A., Rorke, L.B., Weinberg, P.M., Clancy, R. R. (1990). Acquired neuropathologic lesions associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*, 85: 991-1000.

González, J., Moya, M. (1996). Perinatal asphyxia, Hypoxic-ischemic encephalopathy and neurological sequelae in full term newborns and epidemiological study. *Rev Neurol*. 131: 812-819.

Guadalajara, J. F., (2006). *Cardiología* (6 ta. Ed.). México: Méndez Editores.

Guillum, R.F. (1994). Epidemiology of congenital heart disease in the United States. *Am Heart J*. 127: 919-927.

Harmony, T., Fernández – Bouzas, A. (2004). Mapeo del EEG en el estudio de los pacientes con lesiones expansivas intracraneales. *Arch Clín Neurológ Querétaro*, 4: 25-32.

Harmony, T., Marosi, E., Fernandez, T., Bernal, J., Silva, J. et al. (1994). EEG coherences in patients with brain lesions. *Int J Neuroscience*, 74:203-226.

Heusser, F., Urcelay, G., Arnaiz, P., Acevedo, V et al. (1997). *Enfermedades del Aparato Cardiovascular. Parte XV. Pediatría Meneghello ( 5ta Ed.): Editorial Médica Panamericana.*

Hoffman, J. I., Kaplan, S. (2002). The incidence of congenital heart Disease. *J Am Coll Cardiol*, 39:1890-1900.

Hövels-Gürich, H.H., Seghaye, M.C., Schnitker, R., Wiesner, M., Huber, W., Minkenberg, R., et al. (2002). Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 124: 448-458.

John, E.R., Ahn, H., Prichep, L.S., Trepetin, M., Brown, D., Kaye, H. (1980). Developmental equations for the EEG. *Science*, 210:1255-1258.

John, E.R., Prichep, L.S. (1995). Los principios del análisis neurométrico en EEG y potenciales evocados. *Análisis Computado del EEG*. Buenos Aires: Eds Ferrero RGA, Riquelm L.A, cap. 8. FADEC. 110-135.

Karsdorp, P.A., Everaerd, W., Kindt, M., Mulder, B.J. (2007). Psychological and Cognitive Functioning in Children and Adolescents with Congenital Heart Disease: A Meta-Analysis. *J Pediatr Psychol*; 32:527-541.

Keane, J., Fyler, D., Lock, J. (2006). *Nadas' Pediatric Cardiology* (2 da. Ed.). Elsevier Publishers, NY.

Kenneth, F.S. (1996). *Neurología pediátrica* (2 da. Ed.). Madrid: Editorial Mosby/Doyma.

Kohner, E.M., Allen, E.M., Saunders, K.B., Emery, V.M., Pallis, C. (1967). Electroencephalogram and retinal vessels in congenital cyanotic heart disease before and after surgery. *Brit Med J.*; 4:207-210.

Licht, D. J., Agner, S., Montenegro, L.M. (2006). Preoperative MRI abnormalities are common in full-term infants with severe CHD and resemble lesions in pre-term infants. *Neuropediatrics*, 37(Suppl 1): S1–S183.

Licht, D.J., Shera, D.M., Clancy, R.R., Wernovsky, G., Montenegro, L.M., Nicolson, S.C., Zimmerman, R.A., et al. (2009). Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Sur.* 137:529-537.

Limperopoulos, C., Majnemer, A., Shellell, I., Rosenblatt, B., Rohlicek, C., Tchervenkov, C. (1999). Neurologic status of newborns with congenital heart defects before open heart surgery. *Pediatrics*; 103:402- 408.

Limperopoulos, C., Majnemer, A., Shevell, M.I., Rosenblatt, B., Rohlicek, C., Tchervenkov, C. (2000). Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery. *J Pediatr.*; 137: 638-645.

Mahle, W.T., Tavani, F., Zimmerman, R.A., Nicolson, S.C., Galli, K.K., Gaynor JW, Clancy, R.R., et al. (2002). An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. *Circulation*; 106:109-114.

Majnemer, A., Limperopoulos, C., Shevell, M.I., Rohlicek C, Rosenblatt B, Tchervenkov C. (2008). Developmental and Functional Outcomes at School Entry in Children with Congenital Heart Defects. *J Pediatr.*; 153: 55-60.

Martínez, C., Rojas, B. (1998). Manual de técnicas de electroencefalografía (2da ed.). México: Comunicaciones científicas mexicanas.

Massaro, A.N., El-Dib, M., Glass, P., Aly, H. (2008). Factors associated with adverse neurodevelopmental outcomes in infants with congenital heart diseases. *Brain Dev.* 30: 437-446.

McQuillena, P.S., Goffb, D.A., Lichtc, D.J. (2010). Effects of congenital heart disease on brain development. *Prog Pediatr Cardiol.*; 29, 79-85.

Medrano, C.L., Torrent, J.M. (2009). Actualización en cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas. *Rev Esp Cardiol.* 62(Supl 1): 39-52.

Miatton, M., De Wolf, D., Francois, K., Thiery, E., Vingerhoets, G. (2006). Neurocognitive consequences of surgically corrected congenital heart defects: A review. *Neuropsychol Rev*;16: 65-85.

Miatton, M., De Wolf, D., François, K., Thiery, E., Vingerhoets, G. (2007). Intellectual, neuropsychological, and behavioral functioning in children with Tetralogy of Fallot. *J. Thorac Cardiovasc Surg.*; 133: 449-455.

Miller, S.P., McQuillen, P.S., Hamrick, S., Xu, D., Glidden, D.V., Charlton, N., et al. (2007). Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med*, 357: 1928–1938.

Moreno, M. E., Valencia, G. (1982). Nueva guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente pediátrico (1ra Ed.). México, D.F.: Editorial Méndez Cervantes.

Niedermeyer, E. (2005). Maturation of the EEG: development of waking and sleep patterns. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva FH, editors. *Electroencephalography: basic principle, clinical applications and related fields* (5ta Ed.). Baltimore MD: Williams and Wilkins; pp. 189-214.

Otero, G. A. (2001). Ontogenia y maduración del electroencefalograma. En *Neurociencias Cognitivas*, Gumá E. y Alcaraz V. (1ra Ed.). México DF. : Editorial Manual Moderno.

Otero, G. A., Harmony, T., Pliego- Rivero, F.B., Ricardo- Garcell, J., Bosch-Bayard, J., Porcayo- Mercado, R., et al. (2011). QEEG norms for the first year of life. *Early Hum Dev.*; 87: 691-703.

Palencia, R. (2002). Complicaciones neurológicas del paciente con cardiopatía. *Rev Neurol*; 35: 279-285.

Park, M.K. (2010). *Cardiología Pediátrica (5ta Ed.)*. México: Editorial Masson - Elsevier.

Precht, H.F. (1977). *The Neurological Examination of the full term newborn infant*, Clin. Development. Medicine No. 63, Spastics International Medical Publication with Heinemann, London.

Quero, J.M., Arqué, G.M., Maitre, A.M., Gómez. G.R., Sánchez, A.P. (1980). *Transposición completa de las grandes arterias*. *Cardiología pediátrica clínica y quirúrgica*. México: Editorial Salvat.

Ramos-Arguelles, F., Morales, G., Egozcue, S., Pabón, R.M., Alonso, M.T. (2009). *Técnicas básicas de electroencefalografía: principios y aplicaciones clínicas*. *An S Navarra*.32, suppl 3: 69-82.

Robbins, S.L., (1997). *Patología estructural y funcional (5ta Ed.)*. Madrid: McGraw- Hill Interamericana. pp. 260-265.

Ricardo, J., Fernández, A., Harmony, Thalía., Ballesteros, A. (2002). *Importancia de la sustracción de un factor de escala global de las potencias absolutas del electroencefalograma para la ubicación precisa de la actividad electroencefalográfica anormal*. *Salud Mental*. 25: 25- 34.

Saddler, T.W. (2005). *Embriología Médica con orientación clínica (8va Ed.)*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

Sadowski, S.L. (2009). Congenital Cardiac Disease in the Newborn Infant: Past, Present, and Future. *Crit Care Nurs*; 21: 37-48.

Sheldon, S.H. (1996). *Evaluating sleep in infants and children*. Philadelphia, New York: Lippincott- Raven Publishers, Philadelphia.

Smith, J.R. (1938). The electroencephalogram during normal infancy and childhood: I Rhythmic activities present in the neonate and their subsequent development. *J Gen Psychol.*; 53: 431- 453.

Somataniemi, K. A. (1995). Five year neurological and EEG outcome after open- Heart surgery. *J Neurol Neurosurg Psychy.*; 48: 569-575.

Srivastava, D. (2006). Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis. *Cell*;126, 1037-1048.

Thomas, A., Chesni, Y., Dargassies, S. A. (1960). *The Neurological Examination of the Infant*; Little Club Clinics in Developmental Medicine No 1, Edited by R.C. Mac Keith, P.E. Polani and E. Calyton –Jones, London.

Ter Horst, H.J., Mud, M., Roofthoof, M.T., Bos, A.F. (2010). Amplitude integrated electroencephalographic activity in infants with congenital heart disease before surgery. *Early Hum Dev*; 86:759-764.

Towen , C.L. (1986). Examen del niño con disfunción encefálica mínima (2 da Ed.). México D.F.: Editorial Médica Panamericana.

Van der Rijken, R., Hulstijn-Dirkmaat, G., Kraaimaat, F., Nabuurs-Kohrman, L., Daniëls, O., Maassen, B. (2010). Evidence of impaired neurocognitive functioning in school-age children awaiting cardiac surgery. *Dev med child neurol*; 52: 552-558.

Vaillant, G., Ortiz, A., Cueto, H., Peña, M. (2007). Cirugía cardiovascular en niños y niñas durante el desarrollo de la Operación "Victoria de Girón". *MEDISAN.*;11 (3). [http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol11\\_3\\_07/san01307.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol11_3_07/san01307.htm)

Viñals, L., Giuliano, B. (2002). Cardiopatías Congénitas. Incidencia postnatal. *Rev Chil Ginecol*; 67(3):207-210.

Volpe, J, J. (1989). Neurology of the new born. *Clínicas de Perinatología* (1ra Ed.). Philadelphia: Nueva Editorial Interamericana.

Walker, W.J., García, E., Hall, R.J., Czarnecki, S.W., Franklin, R.B., Das, S.K., Cheitlin, M.D. (1965). Interventricular septal defect: Analysis of 145 catheterized cases, 90 with serial hemodynamic studies. *Circulation*. 31: 54-65.

Weidman, W.H., Blount, S.G. Jr., DuShane, J.W., Gersony, W.M., Hayes, C.J., Nadas, A.S. (1977). Clinical course in ventricular septal defects. *Circulation*. (supp 1): 156- 169.

Wray, J., Sensky, T. (2001). Congenital Heart disease and cardiac surgery in childhood: effects on cognitive function and academic ability. *Heart*; 85:687-691.