



Universidad Autónoma del Estado de México
Facultad de Medicina

Doctorado en Ciencias de la Salud

“Estudio neurofisiológico en niños con Cardiopatías Congénitas severas”

TESIS

Para Obtener el Grado de
Doctor en Ciencias de la Salud

Presenta:

Maestro en Investigación Clínica
Gustavo Gabriel Mendieta Alcántara

Comité Tutorial:

Dra. en Ciencias Médicas Gloria A. Otero Ojeda
Tutor Académico

Dr. en Endocrinología Hugo Mendieta Zerón
Tutor Interno

Dra. en Ciencias Biológicas Josefina Ricardo Garcell
Tutor Externo

Toluca, Estado de México

Junio, 2013

Agradecimientos

A la memoria de mis padres

A mi esposa, por el apoyo incondicional durante todos estos años, con todo mi amor

A mis hijos, con especial cariño

A la Dra. Otero que prometió titularme de la Maestría y gracias a ella he llegado hasta el Doctorado

ÍNDICE

Resumen	3
Summary	5
1.- Antecedentes	6
2.- Planteamiento del problema	26
3.- Hipótesis	27
4.- Objetivos	27
5.- Justificación	27
6.- Material y métodos	29
6.1a Primer estudio	29
6.1b Segundo estudio	31
7.- Resultados	
7.1 Título corto del artículo aceptado	34
7.1.1 Página frontal del manuscrito	34
7.1.2 Ficha de publicación	34
7.1.3 Resumen	35
7.1.4 Abstract	36
7.1.5 Introducción	37
7.1.6 Material y métodos	39
7.1.7 Resultados	40
7.1.8 Discusión	42
7.1.9 Conclusiones	47
7.1.10 Referencias	48
7.2 Título corto del artículo enviado	60
7.2.1 Página frontal de manuscrito	60
7.2.2 Carta de envío ó aceptación	61
7.2.3Resumen	62
7.2.4 Abstract	63
7.2.5 Introducción	64
7.2.6 Metodología	66
7.2.7 Resultados	68
7.2.8 Discusión	70
7.2.9 Bibliografía	74
7.3 Resultados adicionales	85
7.3.1 Introducción	85
7.3.2 Material y Métodos	86
7.3.3 Resultados	90
7.3.4 Discusión	96
7.3.5 Bibliografía	100
8.- Discusión General	105
9.- Conclusiones Generales	110
9.1.- Conclusiones	110
9.2 Limitaciones	111
9.3 Recomendaciones	111
10.- Referencias bibliográficas	112
11.- Anexos	119

RESUMEN

Como primer paso se estudió la incidencia, sobrevida y factores de riesgo para la mortalidad en una cohorte de recién nacidos durante un período de cinco años, nacidos en en dos Hospitales, el primero un Hospital General de segundo nivel y el segundo un Hospital Materno Perinatal de tercer nivel ambos de la Ciudad de Toluca. Se realizó análisis de Kaplan-Meier para analizar la sobrevida y regresión de Cox para calcular el riesgo de muerte de acuerdo a diferentes factores.

La incidencia general encontrada fue de 7.4 x 1000 nacidos vivos, en los recién nacidos prematuros la incidencia fue de 35.6 x 1000 y la de recién nacidos de término fué de 3.68 x 1000. La cardiopatía más frecuente fue la persistencia de conducto arterioso en el grupo general, así como en los recién nacidos de pretérmino, en los recién nacidos de término la cardiopatía de más frecuencia fue la comunicación interauricular. La letalidad (mortalidad específica) fue de 18.64%, el seguimiento fue de 579 días en donde encontramos de acuerdo al método de Kaplan-Meier una media de supervivencia de 437.92 días, con intervalos de confianza al 95% de 393.25 a 482.6 días, con un error estándar de 22.79 días, la probabilidad acumulada de supervivencia fué de 0.741 con un error estándar de 0.44. En la regresión de Cox dos variables tuvieron un cociente alto de riesgos instantáneos (HR) los cuales son la presencia de cianosis y la atención en un Hospital de segundo nivel.

Después de caracterizar la incidencia de las cardiopatías congénitas, se estudiaron 30 niños con un rango de entre 15 días de vida a 12 años, con cardiopatías congénitas severas con repercusión hemodinámica y/o hipoxia crónica, 21 acianógenas y 9 cianógenas, a todos los casos se les realizó un EEG convencional. Los EEGs fueron informados por dos especialistas independientes que no conocían los diagnósticos de los pacientes.

Se encontraron 13 EEGs anormales (43.3%), las alteraciones fueron inmadurez de la actividad de base, paroxismos focales y multifocales de ondas agudas y complejos espiga/onda lentos, se encontraron 9/21 (42.8%) EEGs anormales entre las cardiopatías acianógenas y 4/9 (44.4%) entre las cianógenas.

Mediante electroencefalografía (qEEG) cuantitativa se estudiaron los 30 casos anteriores portadores de cardiopatías congénitas con el objetivo de estudiar la actividad cerebral de base.

Resultados: Todos los casos que mostraron actividad paroxística con electroencefalografía convencional presentaron alteraciones en mayor o menor grado en la actividad de base de acuerdo al mapeo electroencefalográfico con qEEG.

SUMMARY

We studied the incidence, survival and risk factors for mortality in a cohort of infants over a period of five years, born in two hospitals, one a second-level General Hospital and the second a tertiary perinatal hospital, both of the city of Toluca, was performed Kaplan-Meier survival analysis and Cox regression to estimate the risk of death according to different factors.

The overall incidence found was 7.4 per 1,000 live births, in preterm infants the incidence was 35.6 per 1,000 and the term infants was 3.68 x 1000. The most common heart congenital disease was the ductus arteriosus in the overall group and in preterm infants, at term newborns more frequently was the atrial septal defect. Lethality (specific mortality) was 18.64%, the follow-up was 579 days, where we find according to the method of Kaplan-Meier an average of survival of 437.92 days, with confidence intervals at 95% of 393.25 to 482.6 days, with a standard error of 22.79 days, the cumulative probability of survival was 0.741 with a standard error of 0.44. In Cox regression two variables had a high hazard ratio (HR) which are the presence of cyanosis and care in a hospital in the second level.

We studied 30 children with a range from 15 days of age to 12 years, with severe congenital heart disease with hemodynamic and / or chronic hypoxia, 21 with acyanotic disease and 9 with cyanotic disease, in all cases were evaluated by a conventional EEG. The EEGs were reported by two independent specialists who did not know the diagnosis of patients.

Abnormal EEGs were found 13 (43.3%), alterations were immature based activity, focal and multifocal paroxysms of sharp waves and complex spike / slow wave was found 9/21 (42.8%) abnormal EEGs among acyanotic heart disease and 4/9 (44.4%) between the cyanotic.

Using electroencephalography (QEEG) quantitatively studied the 30 previous cases with congenital heart disease with the aim of studying the brain activity of base.

All cases showed paroxysmal activity with conventional EEG showed abnormalities in varying degrees in the brain activity of base according to electroencephalographic mapping with qEEG.

1.- ANTECEDENTES

1.1 Cardiopatías congénitas

1.1.1 Desarrollo embriológico.

La base fundamental para el diagnóstico de las cardiopatías congénitas es el conocimiento preciso de la anatomía cardíaca y de la embriopatogénesis, el cual parte del conocimiento de la biología del desarrollo normal del sistema cardiovascular.

Durante los primeros 20 días de la gestación, el embrión carece por completo de un aparato cardiovascular, ya que inicialmente las células del embrión obtienen sus nutrientes y se oxigenan por medio del mecanismo de difusión sin embargo conforme crece el producto la difusión ya no es suficiente y por esto, después de los 20 días y durante el siguiente mes las estructuras cardiovasculares se desarrollan.

Así los primeros vasos sanguíneos intraembrionarios suelen observarse en el día 20, tres días después aparece un tubo cardíaco y los latidos se establecen al día 22, pero la circulación en sí se establece entre los días 27 y 29 de gestación.

El desarrollo del corazón comienza en la tercera semana y consiste en la migración de las células que van a constituirlo en un futuro, éstas se originan por una inducción de células cardiógenas en el epiblasto y migran a través de la línea primitiva en orden anteroposterior. Las células que atraviesan por la zona media dan origen a los ventrículos, las que atraviesan por el nódulo primitivo dan el infundíbulo de salida y las que pasan por la banda en la parte posterior dan las aurículas. Estas células endodérmicas en forma de mesodermo esplácnico abandonan la línea primitiva y posteriormente forman la herradura cardíaca (U de mesodermo

cardiogénico).

Al principio el corazón forma un tubo recto dentro de la cavidad pericárdica que prácticamente está formado por el segmento bulboventricular, el segmento auricular y el seno venoso, son estructuras pares que se colocan fuera del pericardio.

Ya que el segmento bulbo ventricular crece más rápido que la cavidad pericárdica el crecimiento no puede tener lugar en sentido longitudinal, por lo cual debe plegarse. La porción cefálica del asa se dobla en sentido ventral, caudal y ligeramente a la derecha mientras que la porción atrial lo hace en dirección dorso caudal y ligeramente a la izquierda, la parte auricular es una estructura par, forma una segmento común y se incorpora dentro del pericardio, la unión auriculoventricular angosta forma el canal auriculoventricular, el cual conecta a la aurícula común con el ventrículo embrionario primitivo.

El bulbo cardiaco es estrecho excepto en la región proximal la cual forma la porción trabeculada del ventrículo derecho. La región media denominada como arterial formará los infundíbulos de los ventrículos, la parte distal (bulbo tronco arterioso) originará las raíces y la parte proximal de la aorta y la arteria pulmonar, la unión entre el ventrículo y el bulbo cardiaco que en su parte exterior está señalada por el surco bulboventricular sigue siendo angosta y se denomina agujero interventricular primario, hacia el final de la formación del asa el tubo cardiaco de paredes lisas comienza a formar trabéculas primitivas en dos zonas definidas proximal y distalmente al agujero interventricular primario, la porción auricular y las demás formaciones del bulbo conservan sus paredes lisas, el ventrículo primitivo es una estructura trabeculada y recibe el nombre de ventrículo izquierdo primitivo, dado que formará la parte principal del ventrículo izquierdo definitivo, el tercio proximal trabeculado del bulbo cardiaco

se puede denominar ventrículo derecho primitivo.

El desarrollo de técnicas novedosas de biología molecular permitieron el resurgimiento de la investigación en la morfogénesis cardiaca (Moorman y Christoffels, 2003). Se ha obtenido también control sobre los genes que determinan unilateralidad y la formación del asa cardiaca.

El desarrollo cardiovascular se ha vuelto un elemento crucial para la tecnología transgénica y se ha demostrado que el desarrollo del corazón y los vasos que lo conectan son esenciales en la función de los organismos vertebrados, muchos ratones knockout y transgénicos, en los que se desarrolla una malformación cardiaca, sufren letalidad embriológica, si esto lo traspolamos al humano querrá decir que muchos productos de aborto probablemente tengan una cardiopatía congénita grave (Moorman y Christoffels, 2003).

Septación

Comenzaría en el día 27 cuando el embrión mide 5 mm aproximadamente, en este momento la torsión y plegamiento cardiacos están muy avanzados y los segmentos cardiacos primitivos ocupan la posición espacial que tienen en el órganos maduro, en este momento aparece un tabique único, continuo con forma de antifaz, denominado septum cardiaco primitivo y formado por tres componentes (Díaz Góngora et al., 2003)

1. El septum primum a nivel atrial
2. Los cojines ventral (superior) y dorsal (inferior) del canal atrioventricular (canal A-V)
3. El septum interventricular primitivo entre ambas regiones trabeculadas ventriculares

La septación termina aproximadamente en el día 37 de gestación cuando el embrión tiene 16

a 17 mm de largo.

La septación auricular se establece cuando al final de la cuarta semana una cresta crece desde la raíz de la aurícula común hacia la luz de la misma, esta cresta constituye la primera porción de septum primum y va creciendo hacia los cojinetes endocárdicos en el canal atrioventricular, al mismo tiempo se va estableciendo una abertura en este tabique cercana a los cojinetes endocárdicos lo que constituye el ostium primum (Sadler, 2009).

Es importante también mencionar que el corazón comienza la circulación fetal entre del día 21 y 23. La inervación del corazón se da por fibras de nervios simpáticas (adrenérgicas) y evaginaciones de ganglios simpáticos de la cresta neural del tronco. La inervación parasimpática (colinérgica) deriva de la cresta neural craneal. Así mismo las neuronas de ganglios cardíacos (neuronas parasimpáticas vienen desde la cresta neural cardíaca. La inervación por los nervios vagos viene de neuronas sensitivas de placoda ectodérmica (nudosa).

El sistema de conducción se forma con un marcapasos que se desplaza desde el extremo más caudal del tubo izquierdo hasta el seno venoso. En la quinta semana se da la incorporación del seno venoso al atrio derecho. El nodo auriculoventricular en la zona del tabique interventricular por encima del cojinete da el haz auriculoventricular. Por último las fibras de Purkinje se esparcen por todo el miocardio ventricular, requieren de endotelina-1 para su diferenciación así como de engrailed-2

Circulación fetal.

La circulación fetal se conoce como circulación en paralelo, lo cual quiere decir, que los dos ventrículos contribuyen al gasto cardíaco fetal total, pero lo que se observa, es la distribución de

la sangre más oxigenada a la parte superior del cuerpo y la menos oxigenada en la inferior del mismo. Esto se logra por algunas estructuras como el *ductus* venoso, foramen oval y el *ductus* arterioso, las cuales direccionan el flujo a las zonas de mayor necesidad de oxígeno³. Esta circulación relativamente en paralelo, permite la supervivencia fetal a pesar de la gran variedad de complejas lesiones cardíacas. La sangre que retorna de los vasos umbilicales, más de la mitad, se dirige a la vena cava inferior, pasando por el *ductus* venoso. El resto de la sangre penetra al hígado al llegar a la aurícula derecha, la cresta, separa la corriente de sangre que proviene de la vena cava inferior. Aproximadamente, el 40% del flujo proviene de la vena cava inferior y contribuye al 27% del gasto cardíaco combinado. Este pasa a la aurícula izquierda por el agujero oval y se une con la sangre que proviene desde las venas pulmonares, luego pasa al ventrículo izquierdo la aorta ascendente y desde ahí irriga las arterias coronarias, carótidas y subclavias, y la aorta descendente. Por el otro lado, la mayor parte de la sangre que retorna desde la vena cava inferior, se une a la que drena la vena cava superior y el seno coronario, antes de atravesar la válvula tricúspide, el ventrículo derecho y la arteria pulmonar.

Como las resistencias pulmonares se encuentran elevadas, la sangre se deriva por el *ductus* arterioso a la aorta descendente y a la placenta que ofrece menor resistencia. En los fetos humanos se ha observado que el gasto ventricular combinado (GVC) corresponde a 550 ml/kg/min, de los cuales el ventrículo derecho contribuye con 310 ml/kg/min o sea el 56%, y el ventrículo izquierdo con 240 ml/kg/min, es decir, el 44% restante del GVC. Se aprecia, entonces, un aumento relativo del gasto cardíaco combinado del ventrículo izquierdo, este aumento en los fetos humanos se da para perfundir el cerebro, que es más voluminoso. El 15% del GVC perfunde los pulmones, mientras que el resto, el 45% pasa a la aorta descendente por el *ductus* arterioso. Sólo del 10 al 15% cruza el istmo aórtico hacia la aorta descendente. El resto regresa a la placenta por la aorta descendente (Figura I) (Attie et al., 1985)

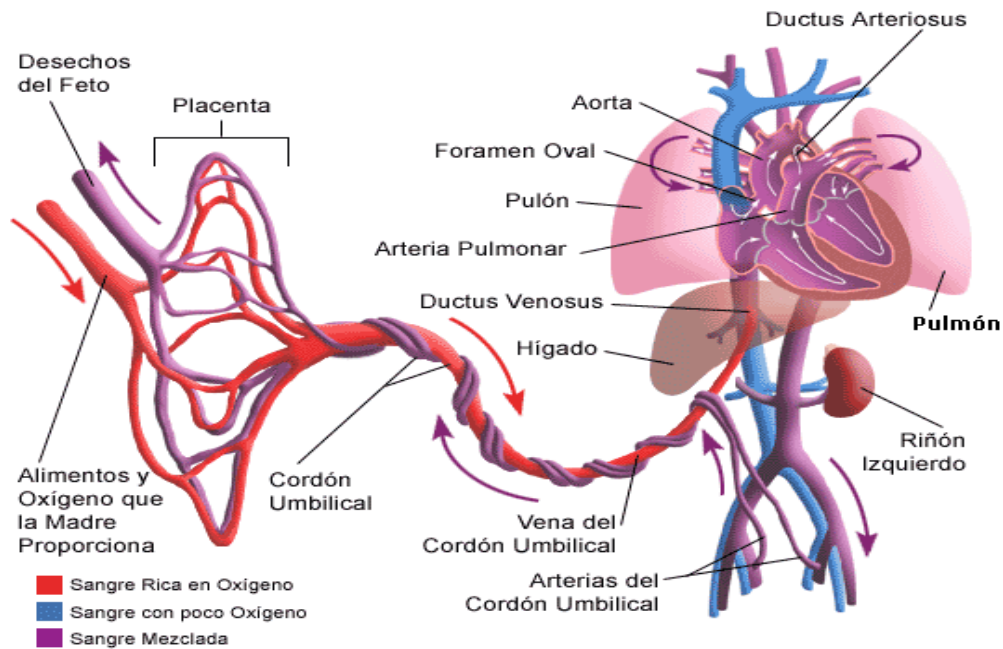


Figura I. Esquema de la circulación fetal

1.1.2 Características de las cardiopatías congénitas

Una cardiopatía congénita se define como una anomalía en la estructura del corazón que existe desde el nacimiento aunque sea descubierta días, meses o años después, las cardiopatías congénitas son el resultado de un desarrollo embrionario alterado y en general tienden a producir alteraciones fisiológicas a menos que la alteración anatómica sea muy leve.

El conocimiento morfológico es fundamental para el análisis de las cardiopatías congénitas y para esto es importante saber que el corazón está compuesto de tres bloques segmentarios a saber las aurículas, las masas ventriculares y las masas arteriales, este sistema de análisis

fue desarrollado en la década de los 60 del siglo XX por dos grupos de investigación, uno liderado por Richard Van Praag en los Estados Unidos y otro encabezado por María Victoria de la Cruz en México, este sistema dio a conocer los conceptos de concordancia y discordancia entre los segmentos, el cual es fundamental en el reconocimiento sobre todo de las cardiopatías complejas (Anderson et al., 2000).

En general las anomalías congénitas son causadas por factores ambientales (radiaciones, fármacos, virus) o genéticos (mutaciones, anomalías cromosómicas), las cardiopatías congénitas se producen por la interacción de ambos factores que juntos producen alteraciones en el desarrollo embriológico del corazón, dando lugar entonces a una malformación cardíaca, en la mayoría de los casos clínicos sin embargo permanece en la oscuridad la verdadera causa de la malformación.

Actualmente la incidencia se establece aproximadamente en 8 a 10 cardiopatías congénitas por cada 1000 nacidos vivos, esta incidencia ha aumentado pues hace 20 años se marcaba en 5 por cada 1000 nacidos vivos (Anderson et al., 2000).

La mortalidad de las cardiopatías es de aproximadamente 15%, 85% de los cardiopatas por lo tanto sobreviven gracias a evolución natural, intervencionismo o cirugía, eso quiere decir que un buen número llegará a la edad adulta. Tomando como ejemplo el año 2008 en el Estado de México, etapa en la cual nacieron 330108 niños, eso quiere decir que en ese período nacieron 2640 a 3301 niños con cardiopatía congénita, debe esperarse que si la supervivencia es del 85%, en condiciones más o menos óptimas, entre 2244 y 2805 de esos pacientes alcanzarán la adolescencia y la edad adulta. De acuerdo al sexo los cardiopatas son predominantemente hombres, sin embargo algunas cardiopatías muestran un patrón en

donde las mujeres pueden estar más afectadas.

Las malformaciones congénitas son la principal causa de muerte en el período neonatal, de ellas las más frecuentes son las cardiopatías. En Estados Unidos constituyen el defecto más común al nacer y en Argentina ocupan una de las primeras causas de morbilidad (Manraz et al, 2008).

Se han identificado múltiples factores genéticos como determinantes o contribuyentes a la presencia de cardiopatías congénitas. Cuando se está ante una de estas enfermedades, se debe considerar que es posible que existan otras enfermedades que pueden contribuir a la presencia de un síndrome lo cual hace cambiar el diagnóstico; así las 29 malformaciones cardíacas más comunes se encuentran en pacientes afectados por 726 entidades genéticas, en donde existen varias malformaciones además de la cardíaca; 629 son autosómicas (dominantes o recesivas) y 97 son ligadas al cromosoma X, por lo que cuando se inicia el proceso diagnóstico de una malformación cardiovascular congénita, se debe tener en cuenta la necesidad de una evaluación genética clínica para determinar si el niño afectado tiene una malformación única o existe la presencia de un síndrome genético ó cromosómicas (Gaynor et al., 2007; Elejalde y De Elejalde, 2000). En la siguiente tabla se describe la asociación de algunos.

CROMOSOMOPATIAS MAS COMUNES CON AFECTACION CARDIACA

Cromosomopatía	Incidencia de c. congénita	Lesiones más comunes
Visibles con técnica convencionales		
Trisomía 21 (S. de Down)	50%	CA-VC,CIV,CIA
Trisomía 13 (S. de Pattau)	>90%	CIV,DAP,Valvulopatía
Trisomía 18 (S. de Edwards)	>90%	CIV,DAP,Valvulopatía
45X0 (S. de Turner)	25%	CoAo,EP,EA,Otras.
4p (S. de Wolff)	40%	CIV,CIA,DAP
13q-	50%	CIV
18q-	50%	CIV,CIA

5p- (Cri du chat)	25%	DAP
Síndromes de microdelección		
22q11(CATCH-22)	75%	Malformaciones troncoconales
12q22 (Noonan)	> 50%	EP, Miocardiopatía hipertrófica
7q11.23 (Williams-Beuren)	75%	EA Supra., EP Perif.
12q (Holt-Oram)	75%	CIA,CIV,Trastornos conducción
20p (Alagille)	85%	EP,TF

Abreviaturas: CIA: Comunicación interauricular. CIV: Comunicación interventricular. DAP: Ductus arterioso permeable.EA: Estenosis aórtica. EP: Estenosis pulmonar. TF: Tetralogía de Fallot.

1.1.3 Aspectos clínicos de las cardiopatías congénitas

Se dice que del total de niños que presentan una cardiopatía congénita, aproximadamente la mitad serán sintomáticos durante el primer año de vida y muchos requerirán un procedimiento quirúrgico corrector o paliativo a en este período (Wren y O'Sullivan, 2007).

El diagnóstico de las cardiopatías congénitas se hace entre el 40 y el 50% en la primera semana de vida y entre el 50 y el 60% en el primer mes de vida. aunque actualmente también existe un gran número que se realiza intraútero.

Existen diferentes manifestaciones por las cuales puede descubrirse en un paciente una cardiopatía congénita, las cuales pueden ser las siguientes (Buendía Hernández, 2001; Salas et al., 2004):

1. Presencia de soplo en la región precordial
2. Presencia de cianosis
3. Datos de insuficiencia cardiaca congestiva
4. Arritmias

5. Estridor

6. Muerte súbita

Atendiendo a su gravedad se han establecido tres grados de la afección: (Hoffmann y Kaplan, 2002):

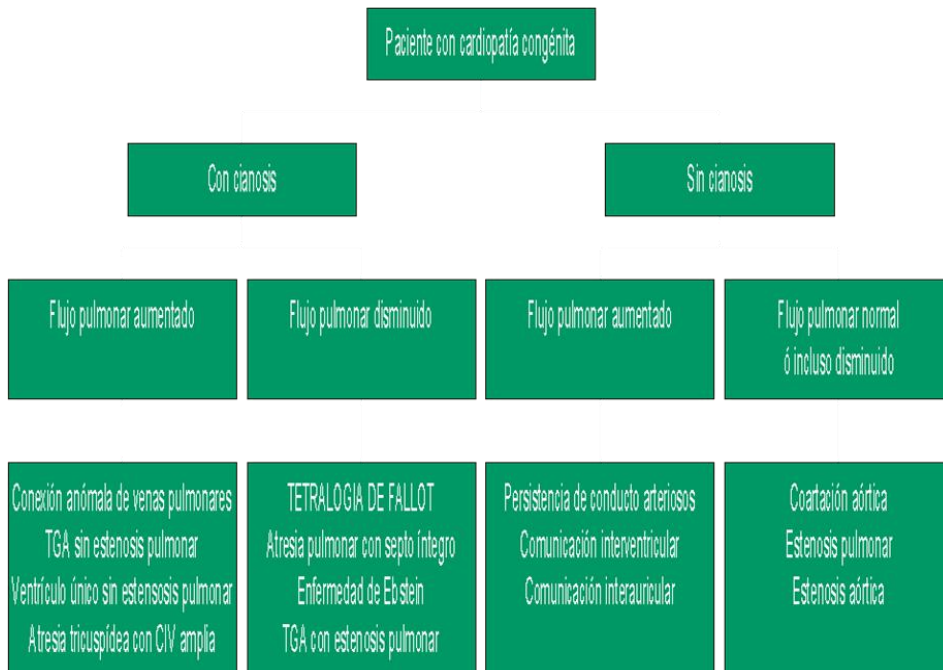
Severas: Incluye los pacientes que se muestran severamente enfermos desde el nacimiento o en la temprana infancia y que requieren atención médica especializada y cirugía cardiovascular (a veces múltiples intervenciones). En este grupo se encuentran defectos tales como la transposición de grandes vasos, la tetralogía de Fallot, el síndrome de hipoplasia del ventrículo izquierdo y comunicaciones interventriculares septales grandes. Se considera que aparecen en 2.5 a 3 por 1000 nacidos vivos.

Moderadas: Incluye los casos que requieren asistencia especializada pero menos intensa que los del primer grupo. El número de operaciones puede minimizarse y con frecuencia reducirse a intervenciones de cateterismo. Entre ellas encontramos las estenosis aórtica y pulmonar y comunicaciones interauriculares grandes. Se estima una incidencia de 3 por 1000 nacidos vivos.

Leves: Estas son las más numerosas. Los pacientes con este tipo de cardiopatías suelen estar asintomáticos y con cierta frecuencia remiten espontáneamente. Forman parte de este grupo las comunicaciones interauriculares e interventriculares pequeñas, ductus arterioso persistente pequeño y las estenosis pulmonares leves.

Las cardiopatías congénitas también pueden dividirse en cianógenas y acianógenas y de flujo pulmonar aumentado y flujo pulmonar disminuido, las cardiopatías cianógenas pueden

considerarse per se como severas, el siguiente cuadro esquematiza esta clasificación:



Las cardiopatías congénitas pueden detectarse desde antes del nacimiento por medio del ultrasonido y el diagnóstico intrauterino resulta de enorme valor ya que permite a la pareja asesoramiento cardiogenético prenatal con el fin de brindar información acerca del pronóstico, tratamiento y riesgo de recurrencia para futuros embarazos (Marantz y García Guevara, 2008).

Aunque la herramienta principal para el diagnóstico de las cardiopatías congénitas es el ecocardiograma, la anamnesis y la auscultación son fundamentales para sospechar una cardiopatía, por lo que los médicos de la atención primaria pueden ser los primeros en detectar estas malformaciones (Ayala Curiel, 2009).

1.2 Electroencefalograma

1.2.1 Electroencefalograma tradicional

El electroencefalograma es una técnica de exploración funcional del sistema nervioso central,

relativamente antigua, pero que hoy en día sigue siendo de gran ayuda para el clínico, para el diagnóstico y seguimiento de algunas patologías (Ramos-Argüelles et al., 2009).

El electroencefalograma surge en el siglo pasado, en el transcurso de la tercera década cuando Hans Berger acuñó el término electroencefalograma para describir el registro de las fluctuaciones eléctricas en el cerebro captadas por unos electrodos fijados al cuero cabelludo (Gloor, 1969).

A lo largo del tiempo, el electroencefalograma (EEG), se ha mantenido como el mejor método para el registro de la actividad espontánea generada en la corteza cerebral. 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.

El sistema nervioso ejerce su influencia sobre algún órgano efector y/o recibe información del medio exterior a través del impulso nervioso. Este es un fenómeno electroquímico que ocurre en las neuronas y se transmite a lo largo de sus prolongaciones centrífugas, los axones o sus prolongaciones centrípetas, las dendritas. El fenómeno químico consiste en la movilización de iones de sodio y potasio a través de la membrana celular. El sodio se desplaza hacia el interior y sincrónicamente el potasio sale del axón, dando lugar así a cambios eléctricos. Las neuronas, al igual que otras células, tienen un potencial de reposo (50-100 mV) que es la diferencia en el potencial eléctrico entre el interior de la célula y el espacio extracelular. Cuando estas células son estimuladas se reduce el potencial a un punto en el que la membrana invierte completamente su carga eléctrica, generándose así un potencial de acción

de breve duración que se propaga a lo largo del axón. La fuente principal del registro de superficie son los potenciales lentos originados en las sinapsis de las células corticales como resultado de un cambio en la permeabilidad de los iones, asociado al acoplamiento de un neurotransmisor a receptores específicos de la membrana celular (Speckmann et al., 2011).

El registro electroencefalográfico se hace a través de electrodos sobre la superficie de la piel cabelluda, colocados de acuerdo al “sistema 10-20” (Figura II), alineados tanto transversal como longitudinalmente, con lo que es posible abordar todos los planos del espacio. La simetría en la ubicación de los electrodos, es de vital importancia, porque en caso contrario pueden aparecer diferencias de voltaje haciéndose el trazado artificialmente anormal. Durante un examen EEG, las diferencias de voltaje se comparan en varios montajes que pueden ser de “monopolares” o “bipolares”. Las primeras comparan cada región de la piel cabelluda con un electrodo eléctricamente inerte; las segundas comparan actividad electrocortical entre dos áreas del cerebro. Con los registros monopolares se obtienen mejores trazados de los patrones de ondas pero son más susceptibles a los artefactos, mientras que las bipolares localizan anomalías con mayor precisión y son menos susceptibles a los artefactos (Tejeiro, 2005).

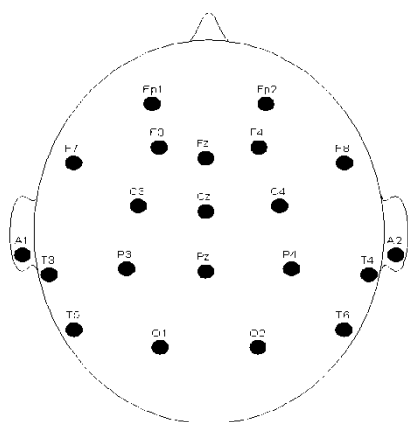


Figura II. Distribución de electrodos según el Sistema Internacional 10/20

El EEG refleja patrones espacio-temporales de actividad eléctrica cerebral, esta actividad ha sido clasificada en diferentes bandas de acuerdo a su frecuencia:

Delta: Tiene una frecuencia de 0.5 a 3.5 Hz, y es característica del sueño de ondas lentas, también está presente en procesos de atención interna como cálculos mentales y memorización así como en tareas de tipo verbal.

Theta: tiene una frecuencia de 4 a 7 Hz, aparece principalmente en las regiones parietales y temporales, y refleja una entrada del flujo de información del hipocampo y los circuitos de estructuras blanco.

Alfa: Tiene una frecuencia de 8 a 13 hz, predomina en regiones occipitales y parietales.

Beta: tiene una frecuencia de 15 a 30 Hz. Suele registrarse a partir de las regiones frontales y parietales y se relaciona con actividad cognitiva (Fernández et al, 1998).

Es claro el valor clínico del EEG, que a pesar de ser sustituido en gran medida por la TAC e IRM, persiste como una parte esencial del estudio de los pacientes con enfermedad neurológica como crisis convulsivas, enfermedades metabólicas generales o en los estudios del sueño.

Cuando las células cerebrales se lesionan, por ejemplo en hemorragia, lesiones inflamatorias o neoplasias, se ven comúnmente ondas más lentas con voltajes altos. El dato más patológico de todos es la sustitución del patrón EEG normal por “silencio electrocerebral”, lo que significa que no hay actividad eléctrica del manto cortical. En raras ocasiones se observan regiones localizadas con ausencia de ondas cerebrales cuando hay una zona particularmente grande de infarto, necrosis traumática o tumor (Adams, 1998).

Clínicamente el EEG puede mostrar: 1. La aparición de potenciales anormales, típicamente excesivos como en la epilepsia y 2. Alteraciones bioeléctricas que ocasionan anomalías en la distribución espacial de los ritmos eléctricos cerebrales como en las encefalopatías o disfunciones locales (Ramos-Argüelles et al., 2009).

En casos de crisis de ausencia se observan combinaciones de ondas anormales lentas y rápidas con complejos de espigas y ondas con una frecuencia de 3 por segundo. En los traumatismos con conmoción cerebral, las ondas EEG anormales son producidas mejor durante la hiperventilación y persisten después de la desaparición de la sintomatología. La epilepsia clínica, se asocia con EEG anormales en el 70% de los casos que se presentan en niños (Niedermeyer y López Da Silva, 1991).

El EEG de rutina se realiza en reposo y se ha observado que desde antes del nacimiento, existe una actividad cerebral eléctrica, la cual se ha registrado in útero en el octavo mes de embarazo y se ha comprobado en prematuros hasta de seis meses y medio. En el recién nacido, la actividad está constituida por ondas delta de intensidad variable e irregulares, los registros de los dos hemisferios son asimétricos. Con el crecimiento, el ritmo delta es reemplazado por la aparición de ritmos theta y alfa (Niedermeyer y López Da Silva, 1991).

Así el electroencefalograma en la práctica tiene una gran utilidad en las disciplinas como la neurología y la neurocirugía y tiene las siguientes indicaciones:

1. Epilepsia: como apoyo diagnóstico, pues el diagnóstico es sobre todo clínico, ya que cuando no existen los signos o síntomas la identificación de descargas paroxísticas epileptiformes en el EEG, sólo sugiere la posibilidad de crisis epilépticas, también un electroencefalograma único es normal hasta en 50% de los pacientes que padecen epilepsia,

incluso en forma seriada pueden permanecer normales 10 al 20% de los registros obtenidos.

2. Tumores cerebrales: Aunque con el desarrollo de técnicas de neuroimagen el EEG ha ido perdiendo utilidad. La magnitud de los cambios en la actividad eléctrica depende de factores como la localización, tamaño y tipo de tumor, presencia de edema peritumoral o de hipertensión endocraneana. De manera que puede ser normal en lesiones cerebrales de tamaño pequeño, de evolución crónica o de situación profunda.

3. Traumatismo cranoencefálicos: el EEG evalúa la actividad funcional y permite establecer un pronóstico según la intensidad y extensión de la lesión.

4. Encefalopatías inflamatorias o metabólicas y coma: Puede informar de la severidad y evolución a lo largo del curso del trastorno.

5. Muerte encefálica: Como complemento diagnóstico cuando se cumplen determinados criterios clínicos y técnicos

6. Enfermedades cerebrovasculares: Posibilita el diagnóstico en algunas ocasiones, en etapas tempranas de eventos isquémicos o de extensión considerable en que todavía no se han establecido cambios estructurales que puedan detectarse con técnicas de neuroimagen

7. Cefalea: el EEG no se incluye en los criterios diagnósticos para la migraña u otro tipo de cefalea, por lo que no se emplea de rutina, pero no se excluye su empleo y utilidad en pacientes con síntomas asociados que sugieran epilepsia

8. Trastornos psiquiátricos: paradójicamente aunque el EEG fue descubierto por un psiquiatra, tiene poca contribución en el campo de la psiquiatría, pero puede ser útil en casos en que se pretende evaluar el estado de conciencia del paciente o determinar la presencia de lesiones en pacientes con cambios conductuales (Niedermeyer y López Da Silva, 1991).

1.2.2 Desarrollo del electroencefalograma. Durante el desarrollo ontogénico, dentro de los primeros años de vida del ser humano, los ritmos del electroencefalograma experimentan

progresos en la simetría, regularidad y estabilidad de los mismos, pero sobre todos las ondas van incrementando su frecuencia, convirtiéndose en ritmos más rápidos a medida que el niño tiene más edad. Esta situación ocurre al irse mielinizando los tractos o haces dentro del encéfalo y al irse estableciendo cada vez mayor número de conexiones entre las neuronas cerebrales (Tejeiro, 2005).

1.2.3 Análisis cuantitativo del electroencefalograma

El análisis cuantitativo de EEG se realiza sobre los segmentos de EEG seleccionados. Puede basarse el análisis en el dominio del tiempo o en el dominio de la frecuencia. Lo más común en el dominio del tiempo es mapear los valores de amplitud del EEG en distintas derivaciones en un momento determinado. Se selecciona un momento en el tiempo y se calculan los valores de amplitud de cada canal. Este método es útil para analizar la distribución del voltaje en el cráneo de eventos paroxísticos. En el análisis en el dominio de la frecuencia se calcula la transformada de Fourier en cada uno de los segmentos del EEG que se seleccionaron en cada derivación; por medio del cual se descompone la señal original en una serie de ondas sinusoidales de diferente frecuencia y fase. La primera onda sinusoidal va a tener una duración o período igual a la duración del segmento del EEG. En el análisis de frecuencias no se emplea la duración o el período, sino la frecuencia, que es el inverso del período, es decir un período de 2 segundos equivale a $\frac{1}{2} = 0.5$ ciclos por segundo o 0.5 Hz. Las siguientes frecuencias van a ser múltiplos de ésta, que es la frecuencia fundamental o frecuencia de resolución; 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, etc. Una vez que se ha descompuesto la señal en estas ondas sinusoidales que van a tener una amplitud y una fase característica, de acuerdo a las peculiaridades de la señal, se construye el espectro de frecuencias. (Harmony et. al. 1995). (Ver Figura III)

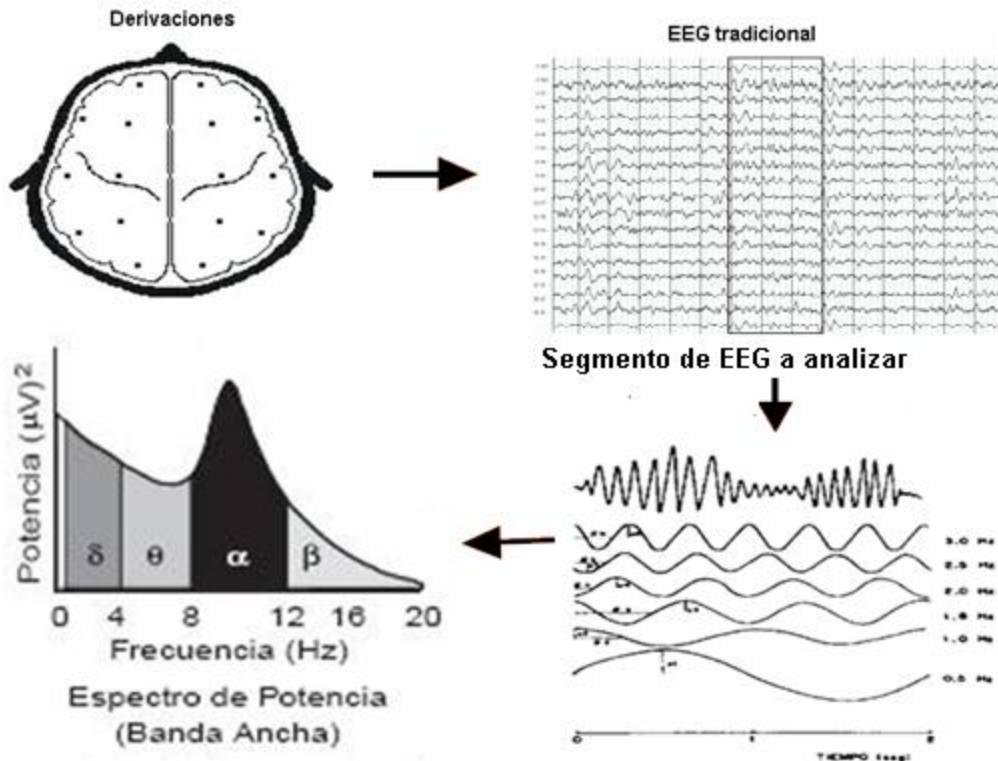


Figura III. Proceso para obtener el espectro de frecuencias del EEG

La potencia es la amplitud al cuadrado de la senoide en cada frecuencia, si se tiene un valor de potencia, por ejemplo, cada 0.5 Hz se habla de análisis de banda estrecha. Si se agrupan por bandas de frecuencias: delta, theta, alfa y beta se tiene entonces el análisis de banda ancha y se puede obtener, por cada electrodo, el valor de la potencia absoluta. (PA) en cada banda de frecuencia. Los valores de PA de cada banda pueden representarse en mapas topográficos siguiendo un código de color. (Harmony et. al. 1995).

Dentro del análisis de banda ancha suele calcularse la potencia relativa (PR) que representa el porcentaje de energía en una banda particular con respecto a la energía total del EEG bajo estudio. Se calcula como el valor de PA en una banda en particular entre la suma de los valores de PA de todas las bandas. Estos valores de PR también pueden mapearse. (John et al., 1977).

1.3 **Cardiopatías congénitas y su repercusión cerebral**

Las cardiopatías congénitas, sobre todo las complejas, tienen impacto sobre diferentes órganos y sistemas de la economía, uno de ellos es el cerebro, en donde a consecuencia de la hipoxia crónica y la hipoperfusión sistémica se lesiona la sustancia blanca, ocasionando leucomalacia periventricular y comprometiendo a largo plazo el neurodesarrollo cerebral (Galli et al., 2004).

El registro EEG se ha empleado como herramienta de detección de daño cerebral en pacientes sometidos a cirugía de corazón abierto, encontrándose que el 62.9% de ellos presentó alteraciones de la actividad eléctrica cerebral al principio de la perfusión extracorpórea. Este es un ejemplo claro de la importancia del EEG en la predicción de probables secuelas neurológicas postoperatorias (Branthewaite, 1973). El valor predictivo del EEG se ha mencionado en estudios similares (Van Lieshout, 1995).

Los avances en las técnicas quirúrgicas y los cuidados médicos en niños portadores de formas severas de defectos cardíacos han conllevado un incremento en la supervivencia de estos niños que, con no poca frecuencia, presentarán alteraciones del neurodesarrollo. Sotaniemi K. (1985) realizó un estudio de seguimiento neurológico y electroencefalográfico por 5 años en 55 pacientes que fueron sometidos a cirugía cardíaca a corazón abierto. Las alteraciones EEG encontradas en estos niños disminuyeron de un 45% antes de la cirugía a un 25% después de la intervención, lo que significa que en la cuarta parte de los pacientes se mantuvo el daño cerebral pre-quirúrgico.

Considerando los antecedentes citados decidimos investigar la frecuencia y el tipo de

alteraciones en el EEG tradicional que se presentan en niños portadores de cardiopatías congénitas severas.

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 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. Estas cifras aumentan a 19 por 1000 si se incluyen los casos serios de válvula aórtica bicúspide. Cuando se consideran además los pequeños defectos cardíacos que en general no requieren atención médica la cifra llega a 75 por 1000 nacidos vivos.

No se ha esclarecido aún el posible efecto adverso de las cardiopatías congénitas y/o las maniobras quirúrgicas sobre el funcionamiento y desarrollo del Sistema Nervioso Central. La mayoría de las investigaciones al respecto reportan 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 y ha sido poco estudiada la repercusión sobre el neurodesarrollo de estos niños, en particular con estudios electroencefalográficos, es necesario investigar sobre este tema en niños mexicanos afectados para tomar medidas pertinentes al respecto.

3.- HIPÓTESIS

La incidencia de cardiopatías congénitas en los Hospitales participantes en este estudio se encontrará entre 7 y 8 por mil nacidos vivos.

Un porcentaje elevado de niños portadores de cardiopatías congénitas severas presentarán alteraciones en el estudio del electroencefalograma tradicional.

4.- OBJETIVOS

General:

Determinar la incidencia de cardiopatías congénitas en nuestro medio y el posible impacto de las cardiopatías congénitas severas sobre la maduración del Sistema Nervioso Central (SNC) a través del estudio del electroencefalograma tradicional y computarizado

Particulares: Determinar:

- La incidencia y la supervivencia de las cardiopatías congénitas en una cohorte retrospectiva de recién nacidos.
- La frecuencia de aparición de electroencefalogramas patológicos en casos de cardiopatías congénitas severas.
- El tipo de alteraciones electroencefalográficas que se presentan en casos de cardiopatías congénitas severas.
- Las características de la actividad electroencefalográfica de base a través del mapeo cerebral.

5.-JUSTIFICACIÓN

Las cardiopatías congénitas se encuentran en un grupo de frecuencia importante como causas de mortalidad infantil en nuestro país, sobre todo aquellas cardiopatías complejas que requieren cirugía a corazón abierto de las cuales se desconoce su comportamiento cognitivo,

manejo y evolución.

Existe controversia en este sentido hasta este momento. Se utilizan diferentes técnicas de evaluación de la función cerebral, por lo que se hace difícil llegar a conclusiones claras al respecto, es por ello el interés de estudiar a los niños que lleguen portadores de cardiopatías congénitas severas que ingresen al servicio de cardiología de los hospitales que participan en este estudio y evaluar la electrofisiológicamente el estado del SNC en estos niños con la intención de obtener información concluyente en este tema.

6.-MATERIAL Y MÉTODOS.

Este trabajo consta de dos estudios o etapas

6.1a Primer estudio: Se realizó un estudio clasificado como cohorte retrospectiva., con los objetivos siguientes:

1. Determinar la incidencia de cardiopatías congénitas en el Hospital General “Lic. Adolfo López Mateos”, y el Hospital “Mónica Petrelini” de la Ciudad de Toluca, durante un período de tres años.
2. Determinar Apgar, Sexo y Edad gestacional de los cardiópatas congénitos
3. Determinar la frecuencia de asfixia entre los cardiópatas congénitos.
4. Comparar la frecuencia de asfixiados al minuto y a los 5 minutos.
5. Determinar las cardiopatías más frecuentes
6. Determinar la tasa de mortalidad y letalidad en los recién nacidos con cardiopatía congénita
7. Determinar la sobrevida en estos pacientes.

Procedimiento: Previa autorización del Comité de Investigación y Enseñanza de los Hospitales implicados en el estudio, se analizaron los registros y expedientes de los recién nacidos durante el período de enero del 2006 a noviembre del 2008 y se seleccionaron los expedientes de los neonatos portadores de una cardiopatía congénita. Se analizaron las variables para llenar los objetivos mencionados. Se consideró recién nacido de término al producto vivo que tuviera 37 semanas o más de gestación y recién nacido de pretérmino al producto vivo con 36.6 semanas o menos de gestación. Se consideró asfixiado al neonato que tuvo un Apgar menor a 7.

La prevalencia de la siguiente manera:

Número de nacidos con cardiopatía congénita X 1000

Número de nacidos vivos en el periodo estudiado

Se calculó la frecuencia de los diferentes tipos de cardiopatías y el riesgo de muerte aplicando la Regresión de Cox. (Ver análisis estadístico)

Análisis estadístico: Se realizó tabulación de los datos con lo que se obtuvieron frecuencias y porcentajes, se calculó prevalencia de las cardiopatías congénitas y la mortalidad y letalidad asociada a ellas, se tabularon frecuencias de asfixiados al minuto y a los 5 minutos.

Para la comparación de la frecuencia de asfixia al minuto y a los 5 minutos, se realizó una tabla de 2 x 2 y se utilizó una prueba exacta de Fischer, ya que existía un 50% de esperados menor a 5.

Para la comparación de la letalidad entre recién nacidos pretérmino y recién nacidos de término y entre pacientes cianóticos y no cianóticos calculamos el riesgo relativo a través de tablas de 2 x 2 calculando cocientes de letalidad, se utilizó el programa epi-info con el que también se obtuvo el resultado de los intervalos de confianza del 95%.

Se utilizó el método de Kaplan-Meier para el estudio de la supervivencia del grupo en general y para realizar curvas de supervivencia y su comparación en diferentes variables estudiadas, de acuerdo a: 1) sexo; 2) presencia o no de asfixia; 3) presencia de prematuridad o no; 4) tipo de nacimiento; 5) peso adecuado o no para la edad gestacional; 6) presencia o no de cianosis.

Para la comparación de las curvas entre estos grupos se utilizó el método Log Rank, éstos

cálculos se realizaron con el programa estadístico SPSS versión 17. Se tomó en la inferencia estadística como significativa una $p \leq 0.05$.

Para comparar los porcentajes de prevalencia y letalidad presentada por diferentes autores en la literatura con la nuestra, utilizamos prueba binomial a través del programa estadístico epiinfo versión 6.

6.1b *Segundo estudio:*

Muestra: Por cuota y conveniencia

6.2 Criterios de inclusión

Niños portadores de cardiopatías congénitas moderadas y severas.

Criterios de exclusión

Antecedentes personales o familiares de alteraciones del SNC.

Antecedentes perinatales de riesgo de daño al SNC.

Patologías genéticas que puedan conllevar daño al SNC.

Criterios de eliminación

Estado físico grave que no permita la evaluación.

6.3 Procedimiento

El estudio se desarrolló entre enero del 2010 y enero de 2012 en los Hospitales Mónica Petrelini y Hospital para el Niño de la Ciudad de Toluca y en el Laboratorio de Neurofisiología de la Universidad Autónoma del Estado de México.

Se estudiaron todos los niños portadores de cardiopatías congénitas moderadas (con compromiso hemodinámico significativo) y severas, de ambos sexos y edades comprendidas entre 15 días y 16 años, capturados en los hospitales antes mencionados, cuyos padres y los propios pacientes según su edad, aceptaron participar en la investigación y firmaron el consentimiento informado.

A todos los pacientes se les realizó un EEG convencional. A los niños con edades comprendidas entre 15 días y 4 años, 11 meses se les realizó el estudio durante sueño espontáneo. A los niños mayores de 5 y hasta 16 años el registro se realizó en vigilia desatenta con los ojos cerrados.

Estudio Electroencefalográfico: 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. La impedancia de los electrodos se mantuvo por debajo de los 5,000 ohms. El registro se realizó en una habitación en penumbra y sonoamortiguada. Los niños pequeños (edades entre 15 días y 4 años, 11 meses) permanecieron en el regazo de sus madres y los mayores (5 a 16 años) en un sillón reclinable (reposit). Se les colocó un gorro de licra con electrodos de superficie distribuidos según el Sistema Internacional 10-20, en 19 derivaciones monopares, usando como referencia los lóbulos de las orejas cortocircuitados (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, FZ, CZ Y PZ). En los niños menores de 3 meses de edad se registraron además el electrocardiograma, el oculograma y el electromiograma simultáneamente con el EEG. Se registraron entre 20 y 30 minutos de EEG. A partir del registro monopolar, se obtuvieron los montajes longitudinal, transverso, Laplaciano y de referencia promedio. Los trazados fueron interpretados por dos especialistas independientes, sin previo conocimiento del diagnóstico clínico de cada caso.

6.4 Variables en el estudio:

Independiente: Cardiopatía congénita

Dependiente: Electroencefalograma

6.5 IMPLICACIONES BIOÉTICAS

Siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki acerca de la protección de los derechos de las personas involucradas en las investigaciones médicas, a cada uno de los participantes, se les explicó en qué consistían los estudios que se les realizarían, sus objetivos y procedimientos, así como los posibles beneficios, molestias y/o riesgos de las pruebas.

También se les aclaró la confidencialidad del estudio, su derecho a retirarse del mismo cuando lo desearan sin que ello tuviera ninguna consecuencia negativa, así como que los resultados se les entregarían gratuitamente. Toda esta información estuvo incluida en el consentimiento escrito que firmó, al menos uno de los padres, los niños mayores, el investigador responsable y un testigo. Una copia del documento se entregó a los padres y otra la conservó el investigador.

7.-RESULTADOS

7.1 Título corto del artículo publicado: Electroencefalograma en cardiopatías congénitas

7.1.1 Página frontal del manuscrito:

Alteraciones electroencefalográficas en niños con cardiopatías congénitas severas.

Gustavo G. Mendieta-Alcántara¹, Gloria A. Otero-Ojeda^{2*}, Rocío Motolinía², Miguel Colmenero³, F. Bernardo Pliego-Rivero², Thalía Fernández³, Josefina Ricardo-Garcell³.

1. Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini” y Hospital para el Niño de la Ciudad de Toluca, Estado de México.

2. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México.

3. Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Querétaro, 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: gloriaotero@hotmail.com

Teléfono: +52 722 2702899 ext 217

FAX: +52 722 2173552

7.1.2 Publicado: 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

7.1.3 Resumen

Introducción y objetivos

Las Cardiopatías Congénitas (CC) se encuentran entre los defectos más comunes al nacimiento.

El retardo del neurodesarrollo constituye la morbilidad más frecuente en los niños de edad escolar con CC.

El objetivo del presente estudio ha sido determinar el posible impacto de las CC severas sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) mediante el estudio del electroencefalograma (EEG).

Métodos

Se estudiaron 30 niños, entre 15 días y 12 años de edad, con CC severas con repercusión hemodinámica y/o hipoxia crónica, 21 acianógenas y 9 cianógenas. A todos los casos se les realizó un EEG convencional.

Resultados

Se encontraron 13/30 casos con EEGs anormales (43.3%). Las alteraciones fueron inmadurez de la actividad de base, paroxismos focales y multifocales de ondas agudas y complejos espiga/onda lenta. Entre las cardiopatías acianógenas 9/21 (42.8%) mostraron EEGs anormales y 4/9 (44.4%) entre las cianógenas.

Conclusiones

Un alto porcentaje de niños portadores de CC severas muestra un EEG con descargas de tipo epileptiforme. Es posible que el disturbio hemodinámico presente desde la etapa fetal en estos niños favorezca el desarrollo de zonas de ectopia de la sustancia gris lo cual suele provocar actividad epileptiforme.

Palabras clave: Electroencefalograma, Actividad epileptiforme, Cardiopatías congénitas cianógenas, Cardiopatías congénitas acianógenas

7.1.4 Abstract

Introduction and objectives

Congenital cardiopathies (CC) are among the most common birth defects. Delays of neurodevelopment are among the most frequently observed diseases in school-age children presenting CC. The main objective of this study was to determine the possible impact of severe CC on central nervous system (CNS) development as determined after EEG recording.

Methods

Thirty children of ages between 15 days and 12 years presenting severe CC with hemodynamic consequences and/or chronic hypoxia were studied (21 acyanogenic and 19 cyanogenic).

Conventional EEGs were performed on all cases.

Results

In the whole sample we found abnormal EEGs in 43.3% of cases, these mostly showing immature basal activity (slow for the age), and focal and multifocal paroxysmal activity characterised by sharp waves and spikes/slow waves complexes. Abnormal EEG activity was determined in 42.8% of non-cyanogenic CC and 44.4% of cyanogenic CC.

Conclusions.

A high percentage of children carrying severe CC showed epileptiform EEG activity. It is possible that in afflicted children resulting from haemodynamic disturbances present from foetal stages onwards, these would favour the development of ectopic growth of grey matter leading to epileptiform activity.

Key words: Electroencephalogram, Epileptiform activity, Congenital cyanogenic heart diseases, Congenital acyanogenic heart diseases.

7.1.5 Introducción

Las Cardiopatías Congénitas (CC) se encuentran entre los defectos más comunes al nacimiento y alrededor de la tercera parte de estos casos requerirán tratamiento quirúrgico en algún momento durante la infancia(1).

Se estima que la incidencia de CC severas y moderadas en el mundo es de alrededor de 6-8 niños por 1000 nacidos vivos (2). Cuando se incluyen pequeños defectos septales ventriculares y otros defectos menores la cifra asciende a 75 por 1000 nacidos vivos (3). No se conoce exactamente la prevalencia de CC en México pero, de acuerdo a Calderón-Colmenero et al. (4) es probable que esta patología ocupe el sexto lugar de mortalidad en infantes menores de un año y el tercero en niños entre 1 y 4 años.

Los avances en las técnicas quirúrgicas y los cuidados médicos en niños portadores de formas severas de defectos cardiacos han conllevado un incremento en la supervivencia de estos niños que, con no poca frecuencia, presentarán en el futuro alteraciones del SNC.

El retardo del neurodesarrollo constituye la morbilidad más frecuente para los niños de edad escolar con cardiopatías congénitas que han requerido cirugías complejas en el período neonatal (5,6) ya que alrededor del 50% de estos niños requieren servicios médicos especializados (7,8).

Sorprendentemente, estudios realizados en diferentes instituciones en niños con varios tipos de cardiopatías indican que el perfil de neurodesarrollo de estos niños es cualitativamente similar al de los niños prematuros, ya que ambos muestran patrones muy semejantes; a saber, inteligencia relativamente conservada, pero una alta frecuencia de déficits de atención, alteraciones en las funciones ejecutivas, en el lenguaje, en la coordinación motora fina y gruesa, así como en la

integración visomotora. Ambos grupos (prematuros y cardiopatas) muestran una patología neurológica común, la leucomalacia periventricular (LPV). La LPV es un daño a la materia blanca cerebral localizada en la vasculatura adyacente a los ventrículos laterales. La causa más frecuente de LPV es la enfermedad hipóxico-isquémica. La vulnerabilidad de la sustancia blanca cerebral a la hipoxia-isquemia, a su vez, depende en gran medida de la madurez y la concentración de ciertas poblaciones celulares vulnerables conocidas como oligodendrocitos progenitores tardíos (9). La densidad de estas células progenitoras (premielinizadoras) muestra un pico entre las semanas 23 y 32 de gestación, pero pueden persistir aún hasta las 35-36 semanas, lo cual corresponde al período crítico de prevalencia de LPV en infantes prematuros.

La alta incidencia de LPV entre recién nacidos a término portadores de cardiopatías congénitas en los períodos pre, intra y post operatorios sugiere de manera importante que estos niños también muestran una susceptibilidad incrementada al daño de sustancia blanca debida a inmadurez cerebral, posiblemente relacionada a la cardiopatía (10,11,12).

En otro orden de ideas, es conocido que el electroencefalograma (EEG) es de gran utilidad en el estudio de alteraciones del Sistema Nervioso Central (SNC). Se ha encontrado una alta correlación entre la depresión de la actividad EEG y el deterioro neurológico de los niños (13). La mayor parte de los autores, le conceden un valor predictivo al EEG (14-18). Van Lieshout et al. (19) enfatizan la relación existente entre el EEG y la evolución clínica, aún en la predicción de secuelas menores. Si los bebés con cardiopatías congénitas, aún nacidos a término, presentan inmadurez cerebral ello podría detectarse mediante el EEG.

El objetivo del presente estudio fue determinar el posible impacto de las CC severas sobre el Sistema Nervioso Central a través del estudio del EEG.

7.1.6 Material y Métodos

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México y de los Hospitales participantes. Siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki en cuanto a la protección de pacientes humanos sujetos a investigación médica, 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, así como de los riesgos, incomodidades y beneficios implicados en la investigación. Tanto los padres como los niños de edad escolar, quienes fueron igualmente informados, firmaron el consentimiento informado.

Muestra

Se estudiaron 30 niños, con un rango de edad entre 15 días de vida a 12 años (Tabla 1), con cardiopatías congénitas severas con repercusión hemodinámica y/o hipoxia crónica, 21 acianógenas y 9 cianógenas (Tabla 2) procedentes del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini” y del Hospital para el Niño de la Ciudad de Toluca, Estado de México, México. Los casos fueron diagnosticados por un especialista en cardiología pediátrica mediante examen clínico, radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiografía doppler y, en varios casos, angiotomografía. Ninguno de los casos había recibido tratamiento quirúrgico al momento de realizarse el presente estudio. Algunos de los pacientes se encontraban bajo tratamiento para la insuficiencia cardíaca y/o hipertensión arterial.

Los criterios para incluir a los pacientes fueron los siguientes: nacidos a término, ausencia de

antecedentes pre y perinatales de riesgo de daño al SNC. Se excluyeron los casos con antecedentes personales o familiares de alteraciones del SNC, patologías genéticas que pudieran conllevar daño al SNC y se eliminaron aquellos casos con estado físico grave que no permitieron la evaluación electroencefalográfica.

Procedimiento

A todos los casos se les realizó un EEG convencional. El registro se realizó en una habitación en penumbra con aislamiento acústico. Los niños menores de 5 años se estudiaron durante sueño espontáneo y permanecieron en el regazo de su madre. Los pacientes de 5 años o más se registraron en vigilia desatenta, con los ojos cerrados acostados en un sillón reclinable. Para el registro EEG se colocó un gorro de licra con electrodos de superficie distribuidos de acuerdo al Sistema Internacional 10-20 (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, Pz). Se registraron entre 20 y 30 minutos de EEG en derivaciones monopares usando como referencia los lóbulos de las orejas cortocircuitados. En niños menores de 3 meses se registraron además el electrocardiograma, el oculograma y el electromiograma, simultáneamente al EEG. Todos los registros se realizaron con un electroencefalógrafo digital Medicid V (Neuronic Mexicana), con un factor de ganancia de 10000x y un ancho de banda de los amplificadores entre 0.3 y 30 Hz. La impedancia de los electrodos se mantuvo por debajo de 5000 ohms. Fuera de línea, a partir del registro monopolar, se obtuvieron los montajes longitudinal, transverso y de referencia promedio.

Los EEGs fueron informados por dos especialistas independientes sin previo conocimiento del diagnóstico de los pacientes.

7.1.7 Resultados

Encontramos 13/30 casos de EEGs anormales (43.3%). Las alteraciones encontradas fueron

inmadurez de la actividad de base (lento para la edad), paroxismos focales y multifocales de ondas agudas y complejos espiga/onda lenta (Tabla 3). Con respecto al tipo de cardiopatía se encontraron 9/21 casos (42.8%) EEGs anormales entre las cardiopatías acianógenas y 4/9 (44.4%) entre las cardiopatías cianógenas.

La Figura 1 muestra un ejemplo de los EEGs patológicos registrados. Se trata de una paciente femenina de 12 años de edad portadora de cardiopatía cianógena: doble vía de salida del ventrículo derecho. El registro del EEG se realizó en vigilia desatenta, con los ojos cerrados. En éste se observa actividad de base inmadura y poco organizada para la edad y estado. Se observan también paroxismos focales de punta onda de alrededor 2.5 Hz en región centro-temporal izquierda con propagación a regiones parietales. Clínicamente presentaba intensa cianosis y una importante reducción de la capacidad física. La paciente tuvo que abandonar la escuela debido a que mostraba grandes dificultades de aprendizaje. El caso bajo estudio no tenía antecedentes personales y/o familiares ni presentó signos que indicaran epilepsia. La paciente fue diagnosticada muy tardíamente por lo que ya no pudo ser operada.

La Figura 2 muestra el EEG de un caso de un paciente masculino de 5.8 años de edad, portador de cardiopatía acianógena consistente en comunicación interventricular y conducto arterioso persistente amplio, con hipertensión pulmonar severa (presión sistólica de 75 mm Hg). EEG en vigilia desatenta, ojos cerrados, que muestra paroxismos de punta-ondas degradadas a 3 Hz en región central derecha. La actividad de base normal. No ha tenido crisis epilépticas de ningún tipo y no hay antecedentes familiares ni personales de esta patología. Ha sido internado en el hospital 11 veces por descompensación cardíaca. Presenta retardo en el desarrollo psicomotor. No ha sido operado por la intensa hipertensión pulmonar.

7.1.8 Discusión

Actualmente la mayoría de los niños nacidos con CC sobrevivirán hasta la adultez, sin embargo, más de la mitad de ellos presentarán alguna forma de trastorno del neurodesarrollo (20-23).

Muchos de estos pacientes al llegar a la edad escolar, sufrirán alteraciones de atención, hiperactividad y algunos trastornos severos del neurodesarrollo, básicamente en habilidades motoras finas y gruesas, lenguaje, trastornos conductuales y baja autoestima (6,24).

Existe una vasta bibliografía que aborda el estudio de problemas del neurodesarrollo en estos niños a partir de estudios psicométricos y neuropsicológicos antes (6,25-28) y después del tratamiento quirúrgico, atribuyéndose en la mayoría de los casos a los procedimientos intraoperatorios (grado de hipotermia, tiempo de paro cardiaco,etc.) los trastornos neuroconductuales observados a mediano y largo plazo (29-34). No obstante, hasta la fecha no hay conclusiones definitivas sobre este tema.

Resulta sorprendente que existan muy pocos trabajos que aborden la afección del SNC en casos de CC desde el punto de vista electrofisiológico. En el presente trabajo estudiamos el posible impacto de las CC severas sobre el Sistema Nervioso Central a través del EEG. Encontramos 43.3% de trazados anormales. Estos resultados coinciden con reportes previos. Kohner et al. (35) estudiaron 12 casos de CC pre y post cirugía. En ese estudio solamente dos casos mostraron un EEG preoperatorio normal. Los hallazgos fueron, ritmo de base lento, ondas agudas y trenes de espiga-onda. Por otra parte, Limperopoulos et al. (20) describen el EEG en 60 infantes con CC antes del tratamiento quirúrgico. Encontraron en el 19% de los casos actividad epileptiforme y 33% mostraron alteraciones de la actividad de base moderada o difusa. Recientemente, ter Horst et al. (36) realizaron un estudio de EEG de amplitud integrada (aEEG) en 61 recién nacidos a término portadores de CC cianógenas y acianógenas, encontrando que,

antes de la cirugía, la mayoría de los infantes tenían un aEEG anormal. Los patrones de la actividad de base fueron moderadamente anormales en el 45% y severamente anormales en 14% de los casos. En 19% de los bebés se encontró actividad epileptiforme.

Nuestros resultados coinciden con los trabajos previos citados, un alto porcentaje de alteraciones electroencefalográficas en niños con CC severas, siendo éstas básicamente de tipo epileptiforme y/o inmadurez de la actividad de base. Es importante destacar que ninguno de los casos presentados aquí mostró alteraciones neurológicas significativas, lo cual ha sido reportado en varios estudios con anterioridad (20,22,28,37), sin embargo el EEG fue patológico en un porcentaje alto de los casos indicando que existen alteraciones subclínicas del SNC, tanto en las CC cianógenas como en las acianógenas. En ambos casos existe una baja oxigenación cerebral, aunque por mecanismos diferentes, en las cianógenas hay mezcla de sangre oxigenada y no oxigenada con lo cual disminuye el aporte de oxígeno al cerebro, mientras en las acianógenas el trastorno hemodinámico conlleva a una hipoperfusión cerebral con el mismo resultado final.

Los resultados del presente trabajo, así como otros citados anteriormente ponen en evidencia que una proporción importante de niños con CC muestran un EEG patológico antes de recibir tratamiento quirúrgico, lo cual permite suponer que al menos en estos casos ya existen alteraciones del SNC que podrían agravarse a consecuencia de los procedimientos quirúrgicos. La pregunta obvia es ¿por qué se producen alteraciones del SNC en los pacientes con CC severas?. En este sentido, Miller et al. (12) estudiaron 41 recién nacidos a término con CC mediante imágenes de resonancia magnética, espectroscopía por resonancia magnética e imágenes con tensor de difusión. Los autores calcularon el índice N-acetilaspártato/colina, lactato/colina, difusibilidad promedio y anisotropía fraccional de los tractos nerviosos de la sustancia blanca, concluyendo que los niños a término con CC muestran anomalías

cerebrales difusas semejantes a las que presentan los bebés prematuros, lo que pudiera deberse a cambios en el flujo sanguíneo fetal debido al defecto cardíaco. Licht et al. (38) estudiaron 42 neonatos a término que padecían de síndrome de ventrículo izquierdo hipoplástico o transposición de grandes arterias, antes de recibir tratamiento quirúrgico. Evaluaron la circunferencia cefálica y la maduración global cerebral mediante imágenes de resonancia magnética. La circunferencia cefálica estuvo 1 desviación estándar por debajo de los patrones normales y las imágenes de RM revelaron un retardo de un mes en el desarrollo estructural del cerebro.

Más recientemente Limperopoulos et al. (39) compararon el volumen y el metabolismo cerebral, prospectivamente en 55 fetos con CC y 50 fetos normales usando imágenes volumétricas de resonancia magnética 3D y espectroscopía por resonancia magnética. Durante el 3er trimestre hubo una progresiva declinación en la edad gestacional, ajustada por el volumen cerebral total y la cavidad intracraneal de los fetos con CC con respecto a los controles, la relación N-acetil aspartato/colina aumentó progresivamente en el mismo trimestre en los controles, pero la velocidad aumento fue significativamente inferior en los fetos cardiopatas. Los autores concluyen que en los fetos con alguna CC, en el 3er trimestre tienen una edad gestacional menor que los normales y existe evidencia de un desarrollo neuroaxonal y metabolismo alterados, lo cual atribuyen a factores de naturaleza hemodinámica.

Se han propuesto dos teorías con relación a la etiología del retardo en el crecimiento en los bebés con CC: 1. Los fetos con un crecimiento alterado son más propensos a desarrollar defectos cardíacos y 2. La alteración de la circulación a consecuencia de la anomalía cardíaca puede conducir a disturbios en el flujo sanguíneo que afectarían el crecimiento y desarrollo cerebral en el feto. Cuando la circulación fetal está comprometida se produce una redistribución

del flujo cerebral. Se incrementa el flujo diastólico en las arterias cerebrales y disminuye en la aorta descendente y las arterias umbilicales. Determinadas regiones del cerebro fetal pueden resultar más protegidas que otras. Existe un incremento de la respuesta autorregulatoria de las arterias cerebrales anteriores de modo que la redistribución del flujo favorece los lóbulos frontales. Sin embargo, se ha visto que las arterias cerebrales medias son menos reactivas y pierden reactividad más tempranamente durante un compromiso prolongado. Se ha encontrado que este mecanismo autorregulatorio, paradójicamente, presagia un desarrollo neurológico adverso (1).

El hecho de que una proporción alta de los casos con CC estudiados en el presente trabajo mostraran un EEG patológico, inmaduro o irritativo sugiere fuertemente que existe cierto nivel de daño al SNC probablemente a consecuencia de una afectación hemodinámica que pudiera haberse presentado desde la etapa intrauterina.

Una posible especulación en relación a la actividad EEG epileptiforme focal es la presencia de alguna forma de heterotopia de la sustancia gris en algunos casos de CC. Esto conduciría a malformaciones del desarrollo cortical a causa de una migración neuronal anormal que puede ser producida por hipoxia, isquemia y otras formas de insulto al cerebro (40). Estas poblaciones celulares pudieran encontrarse en cualquier parte del cerebro. Una de ellas es formando nódulos de neuronas ectópicas en la sustancia blanca subcortical o formando bandas continuas de diferente grosor, separadas de la corteza por una capa de sustancia blanca, conformando una capa subcortical de heterotopia (41). Este fenómeno se ha estudiado extensamente en casos de epilepsia (42-44). Se ha atribuido a este tipo de malformación la aparición de actividad epileptiforme, acompañada o no de crisis clínicas (44,45). Gabel y LoTurco (46) caracterizaron las neuronas contenidas en las lesiones de ectopias de la capa I y las que rodeaban a éstas,

demostrando que las células ectópicas reciben aferencias excitatorias e inhibitorias directas de la corteza normotópica adyacente y pueden en sí mismas exhibir actividad epileptiforme.

Finalmente, es necesario explicar por qué los niños de esta muestra no han recibido tratamiento quirúrgico. La condición socioeconómica de todos ellos es muy desfavorable y la mayoría de ellos han sido diagnosticados tardíamente debido a que viven en zonas apartadas y no tienen acceso a atención médica especializada. En un caso los padres no han dado su consentimiento para cirugía por razones religiosas y otros padecen de hipertensión pulmonar severa que hace riesgosa la intervención. Estos se encuentran bajo tratamiento médico para minimizar el problema y poder ser intervenirlos bajo las mejores condiciones posibles. Por otra parte, la atención médica pública en México no es totalmente gratuita y después de hacérseles un estudio socioeconómico a los pacientes, se establece un costo que, en un gran número de casos, las familias no pueden solventar los gastos de intervenciones quirúrgicas complejas, lo que retrasa o impide el tratamiento.

Limitaciones

Idealmente la muestra de sujetos debería ser grande, aunque en muchos de los trabajos citados se han empleado muestras mucho más pequeñas que la estudiada en este trabajo. Hay que tomar en cuenta que las patologías de CC no son comunes y por otra parte los tipos de malformaciones cardíacas (cianógenas y acianógenas), así como sus consecuencias hemodinámicas son muy diversas lo que dificulta considerablemente en cualquier estudio reunir una muestra representativa en cuanto a homogeneidad y número. Para demostrar la hipótesis propuesta de heterotopia o desarrollo ectópico de sustancia gris es necesario realizar estudios posteriores de EEG y RMF simultáneos. En caso de deceso esto podría corroborarse con estudios histopatológicos *postmortem*. De cualquier manera en este trabajo se evidencia la

presencia de alteración cerebral en casos de CC congénitas que pudieran ser de naturaleza funcional u orgánica, siendo este último punto el que no ha quedado esclarecido.

7.1.9 Conclusiones

Un alto porcentaje de niños portadores de CC severas muestra un EEG anormal con descargas de tipo epileptiforme, aunque sin manifestación clínica. Una posible explicación para este hallazgo es que el disturbio hemodinámico presente desde la etapa fetal en estos niños pudiera favorecer el desarrollo de pequeñas zonas de ectopia de la sustancia gris en áreas con predominancia de sustancia blanca que se ha demostrado suelen exhibir actividad de tipo epileptiforme. Esta hipótesis podría demostrarse empleando, simultáneamente, EEG y RMF los cuales permiten identificar claramente este tipo de lesiones. En nuestro conocimiento estos estudios no se han realizado en niños con CC y que presentan además EEG con actividad epileptiforme.

Referencias

1. 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 on line agosto 24 2010. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2938447/?tool=pmcentrez>
2. Boneva RS, Botto LD, Moore CA., Yang Q, Correa A, Erickson JD. Mortality associated with congenital heart defects in the United States: trends and racial disparities, 1979-1997. *Circulation* 2001; 103: 2376–2381.
3. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1890-1900.
4. Calderón-Colmenero J, Cervantes-Salazar JL, Curi-Curi PJ, Ramírez-Marroquín S. Congenital heart disease in Mexico. Regionalization proposal. *Arch Cardiol Mex* 2010; 80: 133-140.
5. Bellinger DC, Wypij D, duDuplessis AJ, Rappaport LA, Jonas RA, Wernovsky G, Newburger LW. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: The Boston circulatory arrest trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1385-1396.
6. Wernovsky G, Shillingford AJ, Gaynor JW. Central nervous system outcomes in children with complex congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 94-99.
7. 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.

8. 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.

9. Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci* 2001; 21: 1302-1312.

10. Galli KK, Zimmerman RA, Jarvik GP, Wernovsky G, Kuypers MK, Clancy RR, Montenegro LM, Mahle WT, Newman MF, Saunders AM, Nicolson SC, Spray TL, Gaynor JW. Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 692-704.

11. Licht DJ, Agner S, Montenegro LM, Nicolson SC, Silvestre D, Tabbutt S. 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.

12. Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, Xu D, Glidden DV, Charlton N, Karl T, Azakie A, Ferriero DM, Barkovich AJ, Vigneron DB. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1928-1938.

13. Pressler RM, Boylan GB, Morton M, Binnie CD, Rennie JM. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 31-37.

14. 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: 210-216.
15. 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: 655-659.
16. Legido A, Clancy RR, Berman PH. Neurologic outcome after electroencephalographically proven neonatal seizures. *Pediatrics* 1991; 88: 583-596.
17. Marret S, Parain D, Menard JF, Blanc T, Devaux AM. Prognostic value of neonatal electroencephalography in premature newborn less the 33 weeks of gestational age. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1997; 102: 178-185.
18. 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: 189-195.
19. Van Lieshout HB, Jacobs JW, Rotteveel JJ, Geven W, v't Hof M. The prognostic value of the EEG in asphyxiated newborns. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 203-207.
20. Limperopoulos C., Majnemer A., Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C, et al. Functional limitations in young children with congenital heart defects after cardiac surgery. *Pediatrics* 2001; 108: 1325-1331.

21. Hövels-Gürich HH, Seghaye MC, Schnitker R, Wiesner M, Huber W, Minkenberg R, Kotlarek F, Messmer BJ, Von Bernuth G. Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:448-458.
22. Palencia R. Complicaciones neurológicas del paciente con cardiopatía. *Rev Neurol* 2002; 35: 279-285.
23. Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell M, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Long-term neuromotor outcome at school entry of infants with congenital heart defects requiring open-heart surgery. *J Pediatr* 2006; 148: 72-77.
24. Gaynor JW, Wernovsky G. Long-term neurologic outcomes in children with congenital heart disease. En: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editores. *Avery's diseases of the newborn*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 896-901.
25. Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell M, 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.
26. Wernovsky G. Current insights regarding neurological and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2006; 16: 92-104.
27. 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.

28. Sarajuuri A, Jokinen E, Puosi R, Eronen M, Mildh L, Mattila I, Valanne L, Lönnqvist T. Neurodevelopmental and neuroradiologic outcomes in patients with univentricular heart aged 5 to 7 years: Related risk factor analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 1524-1532.
29. Miatton M, De Wolf D, François K, Thiery E, Vingerhoets G. Neurocognitive consequences of surgically corrected congenital heart defects: A review. *Neuropsychol Rev* 2006; 16: 65-85.
30. 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.
31. Palmen M, de Jong PL, Klieverik LMA, Venema AC, Meijboom FJ, Bogers JJC. Long-term follow-up after repair of Ebstein's anomaly. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 48-54.
32. Hövels-Gürich HH, Bauer SB, Schnitker R, Willmes-von Hinckeldey K, Messmer BJ, Seghayea MC, Huber W. Long-term outcome of speech and language in children after corrective surgery for cyanotic or acyanotic cardiac defects in infancy. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12: 378-386.
33. Sahu B, Chauhan S, Kiran U, Bisoi A, Ramakrishnan L, Nehra A. Neuropsychological function in children with cyanotic heart disease undergoing corrective cardiac surgery: effect of two different rewarming strategies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 505-510.

34. Simons JS, Glidden R, Sheslow D, Pizarro C. Intermediate neurodevelopmental outcome after repair of Ventricular Septal Defect. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1586-1592.
35. Kohner EM, Allen EM, Saunders KB. Electroencephalogram and retinal vessels in congenital cyanotic heart disease before and after surgery. *Brit Med J* 1967; 4: 207-210.
36. 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.
37. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Neurologic status of newborns with congenital heart defects before open heart surgery. *Pediatrics* 1999; 103: 402-408.
38. 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.
39. Limperopoulos C, Tworetzky W, McElhinney DB, Newburger JW, Brown DW, Robertson RL Jr, Guizard N, McGrath E, Geva J, Annese D, Dunbar-Masterson C, Trainor B, Laussen PC, du Plessis AJ. Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Circulation* 2010; 121: 26-33.
40. Luhmann HJ, Raabe K. Characterization of neuronal migration disorders in neocortical structures: I. Expression of epileptiform activity in an animal model. *Epilepsy Res* 1996; 26: 67-74.

41. Kobayashi E, Bagshaw AP, Grova C, Gotman J, Dubeau F. Grey matter heterotopia: what EEG-fMRI can tell us about epileptogenicity of neuronal migration disorders. *Brain* 2006; 129: 366-374.
42. Raymond AA, Fish DR, Stevens JM, Sisodiya SM, Alsanjari N, Shorvon SD. Subependymal heterotopia: a distinct neuronal migration disorder associated with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1195-1202.
43. Sisodiya SM. Malformations of cortical development: burdens and insights from important causes of human epilepsy. *Lancet Neurol* 2004; 3: 29-38.
44. Tyvaert L, Hawco C, Kobayashi E, LeVan P, Dubeau F, Gotman J. Different structures involved during ictal and interictal epileptic activity in malformations of cortical development: an EEG-fMRI study. *Brain* 2008; 131: 2042-2060.
45. Lengler U, Kafadar I, Neubauer BA, Krakow K. fMRI correlates of interictal epileptic activity in patients with idiopathic benign focal epilepsy of childhood. A simultaneous EEG-functional MRI study. *Epilepsy Res* 2007; 75: 29-38.
46. Gabel LA, LoTurco JJ. Electrophysiological and morphological characterization of neurons within neocortical ectopias. *J Neurophysiol* 2001; 85: 495-505.

Pies de Figuras

Figura 1: HBV. Paciente femenina de 12 años de edad. Diagnóstico: Doble vía de salida del ventrículo derecho. EEG: Montaje transverso. Registro en vigilia desatenta, ojos cerrados. Frecuencia de la actividad de base 6.7 Hz, amplitud 80 μ V, poco organizada. Actividad paroxística focal de punta-onda de alrededor 2.5 Hz, en región centro-temporal izquierda, con propagación a regiones parietales. (Señalados por las flechas).

Figura 2: JMJ. Paciente masculino de 5.8 años de edad. Diagnóstico: Comunicación interventricular amplia con hipertensión pulmonar severa. EEG: Montaje longitudinal. Registro en vigilia desatenta, ojos cerrados Actividad de base 7-8 Hz. Paroxismos de punta-onda degradadas a 3 Hz en región central derecha. (Señalados por las flechas).



Figura 1

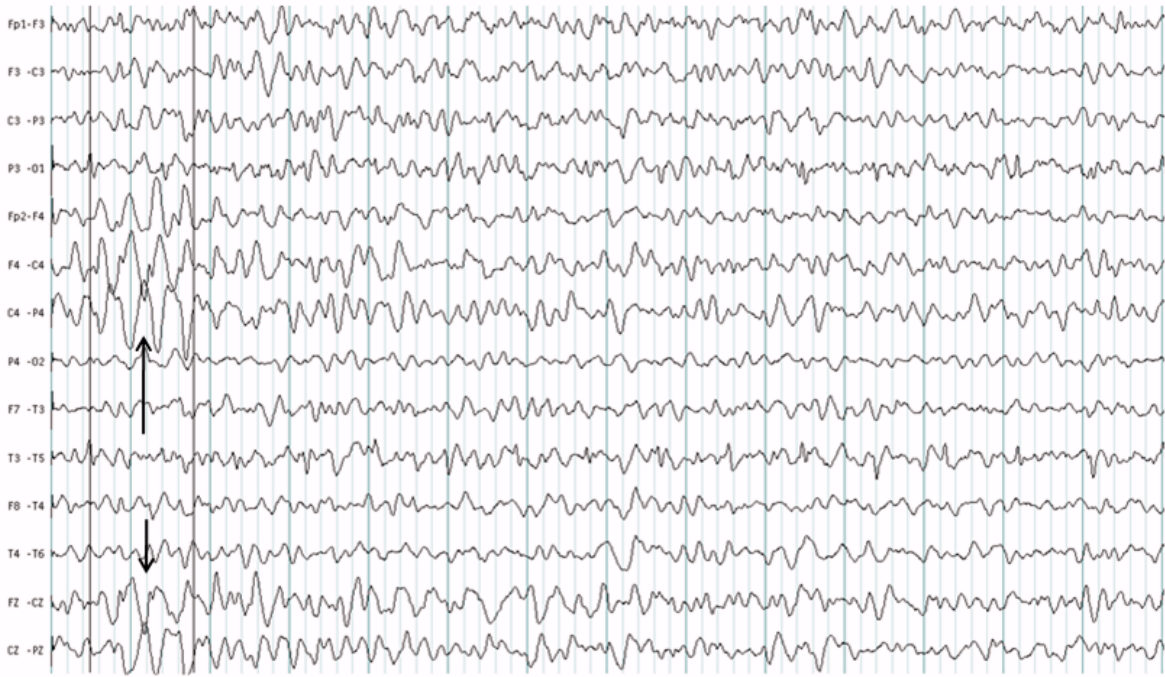


Figura 2

50 μV |
1 s

Tabla 1. Características de la muestra

Rango de edad	15 días a 12 años
Mediana de edad	2 años
Primer cuartil (Percentil 25) de edad	9 meses
Tercer Cuartil (Percentil 75) de edad	4 años
Sexo Femenino	13
Sexo masculino	17
Total de casos	30

Tabla 2. Tipos de cardiopatías en la muestra

Cardiopatía	n	Tipo
Comunicación interventricular (CIV) con y sin hipertensión pulmonar	6	A
Comunicación interauricular (CIA) con y sin hipertensión pulmonar	3	A
Doble vía de salida de ventrículo	2	C
Ductus arterioso persistente + CIA o CIV	5	A
Coartación de la aorta	3	A
Tetralogía de Fallot	1	C
Transposición de grandes arterias	1	C
Síndrome de Ebstein	1	C
Tronco arterioso	2	C
Conexión anómala total de venas pulmonares	1	C
Defectos múltiples	5	4 A, 1 C
Total	30	

A: Acianógena; C: Cianógena

Tabla 3. Casos que mostraron EEGs anormales

Cardiopatía	Edad	EEG
DVSVD	12 años	Actividad de base inmadura. Paroxismos focales de punta-onda, en región centro- temporal izquierda, con propagación a regiones parietales (Figura 1)
Tronco arterioso	4.5 años	Actividad paroxística en regiones fronto-centrales con propagación a regiones parietales.
CIV + HAP+ PCA	1.4 años	Paroxístico frontal
CIV + PCA	2 años	Paroxístico multifocal
CIA	10 años	Paroxístico temporo-occipital
CoA	7 años	Paroxístico temporal posterior
PCA + CIA + HAP	3 años	Paroxístico focal en región frontal derecha
CIA + HAP	2 años	Actividad paroxística generalizada
CoA + IM	4 meses	Paroxístico en regiones fronto-parietales
CoA	9 meses	Paroxístico frontal
Tronco arterioso	10 años	Actividad de base inmadura
CIV + CbA+ HpTrA y APD	15 días	Actividad de base de muy bajo voltaje
CIV + HAP severa + PCA	5.8 años	Paroxismos de punta-onda degradadas a 3 Hz en región central derecha. (Figura 2)

APD: Arteria pulmonar derecha; CbA: Cabalgamiento de la Aorta; CIV: Comunicación interventricular; CIA: Comunicación interauricular; CoA: Coartación de la aorta; DVSVD: Doble vía de salida del ventrículo derecho; HAP: Hipertensión pulmonar; HpTrA: Hipoplasia del tronco Aórtico; IM: Insuficiencia mitral; PCA: Conducto arterioso persistente.

7.2 Artículo enviado:

Título corto: Cardiopatías congénitas incidencia y letalidad

7.2.1. Página frontal:

Incidencia de las cardiopatías congénitas y factores asociados a la letalidad en niños nacidos en

dos Hospitales del Estado de México.

Incidence of congenital heart disease and factors associated with mortality in children born in two hospitals of the State of Mexico.

Título breve: Cardiopatías congénitas incidencia y letalidad.

Gustavo G. Mendieta-Alcántara⁽¹⁾, Elia Santiago-Alcántara⁽²⁾, Hugo Mendieta-Zerón⁽²⁾, Ramsés Dorantes-Piña⁽²⁾, Gabriela Ortiz de Zárate-Alarcón⁽³⁾ Gloria A. Otero-Ojeda⁽⁴⁾.

1 Instituto de Salud del Estado de México e Instituto Materno Infantil del Estado de México.

2 Instituto de Salud del Estado de México

3 Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, Secretaria de Salud

4 Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México

Correspondencia:

Dra. Gloria A. Otero Ojeda

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México. Paseo Tollocan s/n y Jesús Carranza, Col. Moderna de la Cruz, Toluca, Estado de México, CP: 50180

Correo electrónico: oeog45@gmail.com

Palabras clave: cardiopatías congénitas, incidencia, supervivencia

7.2.2 Comprobante de envío del artículo.

Nuevo artículo para validar y enviar a editor

1 mensaje

Gaceta Médica de México - Online submission manuscript <no-reply@permanyemail.com>

3 de mayo de 2013

16:56

Responder a: Gaceta Médica de México - Online submission manuscript <no-reply@permanyemail.com>, Gaceta Médica de México - Online submission manuscript <marta.goma@permanyemail.com>

Para: oeog45@gmail.com

Estimado Doctor Otero Ojeda,

Gracias por su interés en nuestra publicación. Le confirmamos que el artículo ['Incidencia de las cardiopatías congénitas y factores asociados a la letalidad en niños nacidos en dos Hospitales del Estado de México.'](#) (GMM/0290/13) se ha registrado correctamente en nuestro sistema.

El Comité Editorial de La Gaceta de México con todo gusto revisará su manuscrito y en breve nos comunicaremos con Usted.

Muchas gracias y saludos cordiales,

El Editor

GMM

7.2.3 RESUMEN

Objetivo: Determinar la incidencia y supervivencia de las cardiopatías congénitas(CC), en una cohorte retrospectiva de recién nacidos (RN).

Métodos: Se estudió la incidencia, sobrevida y factores de riesgo para la mortalidad en una cohorte de RN durante un período de cinco años, nacidos en dos Hospitales, uno de segundo nivel y otro de tercer nivel de la Ciudad de Toluca. Se realizó análisis de Kaplan-Meier para la sobrevida y regresión de Cox para calcular el riesgo de muerte de acuerdo a diferentes factores.

Resultados: La incidencia general fue de 7.4 x 1000 nacidos vivos. En los RN prematuros la incidencia fue de 35.6 x 1000 y la de RN de término de 3.68 x 1000. La CC más frecuente fue la persistencia de conducto arterioso en el grupo general y en los RN de pretérmino, en los RN de término predominó la comunicación interauricular. La letalidad fue de 18.64%. En 579 días de seguimiento la media de supervivencia fue de 437.92 días. Dos variables tuvieron un cociente alto de riesgos instantáneos: la presencia o no de cianosis y el Hospital donde fueron atendidos.

Conclusiones: La prevalencia en RN con CC fue semejante a la reportada en la literatura. La mortalidad asociada a pacientes con CC es alta.

Palabras clave: cardiopatías congénitas, incidencia, supervivencia

ABSTRACT

Objective: To determine the incidence of congenital heart disease (CHD) and the survival rate in a retrospective cohort of newborns (NB).

Methods: We compared the incidence, survival and mortality risk factor in a cohort of NB along a time span of five years of children born in two different hospitals. One of these a second level hospital and the other a third level hospital, both located in the city of Toluca. To determine survival we performed a Kaplan-Meier analysis and a Cox regression to estimate the risk of death according to diverse factors.

Results: The overall incidence of CHD was 7.4 per 1,000 live births. In preterm infants the CHD incidence was of 35.6 per 1,000 and in full term infants of 3.68 per 1000. The most common cardiopathy was *ductus arteriosus* observed in the overall sample and in preterm infants. In full term infants septal defects were the predominant ones. The overall mortality rate was of 18.64%. After 579 days of tracking the average survival time was 437.92 days. Two variables presented the highest hazard ratio: the presence or absence of cyanosis and the hospital facilities where they were treated.

Conclusions: The incidence of infants with CHD was similar to that reported in the literature. The mortality associated with CHD patients is high.

Keywords: congenital heart disease, incidence, survival

INTRODUCCIÓN

Una cardiopatía congénita se define como una anomalía en la estructura cardiocirculatoria o en la función que abarca el corazón y los grandes vasos y que está presente al nacimiento aunque se descubra posteriormente en el transcurso de la vida del portador de la malformación. La verdadera incidencia de la malformación cardiovascular congénita es difícil de determinar a causa de dificultades en la definición^{1,2}.

Entre el 3% y 4% de todos los recién nacidos presentan una malformación congénita importante al nacer, siendo las cardiopatías las más frecuentes en diferentes países³, mientras que en México, según un estudio hecho en la última década del siglo pasado, ocupan el segundo lugar sólo superadas por las malformaciones del sistema nervioso central⁴.

Hacia la década de los ochentas y antes, la prevalencia encontrada era de un máximo de 4 por 1,000 nacidos vivos, actualmente se acepta una incidencia variable de 0.8 a 1.4% lo cual quiere decir que dicha prevalencia va en aumento, probablemente por la mayor precisión diagnóstica actual^{2, 5-10}. Lo anterior indica que de cada 1,000 nacidos vivos, 8 a 14 tendrán cardiopatía congénita, pero se debe tomar en cuenta que en tanto sea más prematuro el recién nacido, tendrá más probabilidad de padecer una cardiopatía congénita. Godfrey et al.. (2010) establecieron una prevalencia de 43 por 1,000 en prematuros de muy bajo peso al nacer (≤ 1500 g)¹¹. Si la detección se establece en la etapa fetal, la tasa es más alta que en los recién nacidos vivos, llegando en un estudio realizado en 2007 en la Ciudad de Monterrey al 3.2%⁷. En China, la prevalencia fetal fue reportada por Yang en 8.2 por 1,000, casi igual que la encontrada en los recién nacidos vivos, aunque reportó una prevalencia en óbitos de 168.8 x 1,000¹².

Las cardiopatías congénitas son una causa importante de muerte infantil, en los portadores de las mismas la mortalidad puede ser alta y variable pues Hamanni en Túnez encontró el 23.8% muerte asociada a niños cardiopatas¹³ y en Navarra se encontró una mortalidad asociada de 10%¹⁴.

Por otra parte, del 21.2% al 25% de pacientes con enfermedad cardíaca congénita, principalmente con cardiopatías significativas, tienen anomalías extracardíacas, síndromes malformativos ó cromosomopatías, las cuales complican el cuidado de los enfermos e incrementan la mortalidad^{8,15}.

En cuanto a la frecuencia de aparición de cardiopatías especialmente las más frecuentes, que son la comunicación interventricular (CIV), la comunicación interauricular (CIA) y el conducto arterioso permeable (CAP), tiende a cambiar de acuerdo al lugar en donde se hace el estudio, las alteraciones asociadas y la edad de los pacientes, por ejemplo, en el 2002, Hoffmann reportó que la CIV es la más frecuente, seguida por el CAP y en tercer lugar la CIA². mientras que en Costa Rica se reportó como la más frecuente la CIA¹⁶.

Nuestro estudio se justifica en el sentido de que no existen antecedentes publicados de la epidemiología de las cardiopatías congénitas en el Estado de México y son pocos en nuestro país.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio clasificado como cohorte retrospectiva, con los objetivos siguientes:

Determinar la incidencia de cardiopatías congénitas en el Hospital General “Lic. Adolfo López Mateos”, de la Ciudad de Toluca y el Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini” de la misma ciudad.

1. Determinar las cardiopatías más frecuentes
2. Determinar la tasa de letalidad en los recién nacidos con cardiopatía congénita
3. Determinar la sobrevida en estos pacientes.
4. Determinar los factores asociados con más fuerza a la presencia de mortalidad específica en los recién nacidos con cardiopatía congénita

Procedimiento: Previa autorización del Comité de Investigación y Enseñanza de ambos Hospitales se estudiaron los registros y expedientes de los recién nacidos durante el período de enero del 2006 a diciembre del 2010, procedentes del archivo clínico del Hospital General “Lic. Adolfo López Mateos”, situado en la Ciudad de Toluca y del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini”, el primero un Hospital de Segundo Nivel que dejó de dar Servicio en diciembre del 2008 y el segundo un Hospital de Tercer nivel que comenzó a dar Servicio en enero del 2009 y se seleccionaron los expedientes de los neonatos portadores de una cardiopatía congénita. Se analizaron las variables para llenar los objetivos mencionados., Se consideraron a estudiar como factores probablemente asociados a la mortalidad en cardiopatas congénitos los siguientes: Apgar al minuto y a los 5 minutos, cianosis, edad gestacional, vía de nacimiento, Hospital de atención, alteraciones congénitas y cromosómicas asociadas, peso, sexo y número de defectos en la cardiopatía, las variables que fueran continuas, ordinales ó discretas se dicotomizaron, en este sentido Se consideró recién nacido de término al producto vivo que tuviera 37 semanas ó más de gestación y recién nacido de pretérmino al producto vivo con 36.6 semanas ó menos de

gestación, Apgar anormal al menor de 7, el peso se consideró normal ó anormal de acuerdo a las tablas de Jurado-García que se encuentran referidas en la norma oficial mexicana NOM-007-SSA2-1993¹⁷, el número de defectos cardíacos se dicotimizó en cuanto que tuvieran uno ó más de los mismos.

Análisis estadístico: Se realizó estadística descriptiva a través de tabulación de los datos con lo que se obtuvieron frecuencias y porcentajes de las cardiopatías específicas encontradas, se calculó la incidencia de las cardiopatías congénitas y la mortalidad específica (letalidad) asociada a ellas.

Se comparó la incidencia encontrada en nuestro estudio con diferentes incidencias y prevalencias reportadas por diferentes autores.

Se utilizó el método de Kaplan-Meier para el estudio de la supervivencia del grupo en general y con este métodos se realizó la gráfica correspondiente, además de calcular la media de supervivencia con sus respectivos intervalos de confianza. Se calcularon los coeficientes de riesgos instantáneos o Hazard Ratio (HR), para cada una de las variables que se consideraron podrían tener peso en la letalidad a través de la regresión de Cox, también se calcularon intervalos de confianza y significancia estadística de los HR. Se tomó como significativa una $P \leq 0.05$.

La base de datos se trabajó en el programa excel 2010. Para comparar los porcentajes de incidencias y prevalencias utilizamos prueba binomial a través del programa estadístico epiinfo versión 6. El método de Kaplan-Meier y la regresión de Cox se desarrollaron en el programa SPSS versión 17.0 y se corroboraron con el software R commander.

RESULTADOS

En el período estudiado que comprende de enero de 2006 a diciembre del 2010, nacieron en ambos hospitales 23926 niños vivos, diagnosticándose 177 de ellos con cardiopatías congénitas diferentes, 99 fueron prematuros (55.93%). La incidencia de cardiopatías congénitas en el período estudiado fue entonces de 7.4 x 1,000 nacidos vivos. El cuadro 1 muestra una comparación de las prevalencias o incidencias encontradas en diferentes partes del mundo con la obtenida en el presente estudio.

En los cinco años nacieron 2782 prematuros vivos (de 22 a 36 semanas), la incidencia de los prematuros fue entonces de 35.6 x 1000 (3.56%), en ese mismo período los recién nacidos de término fueron 21144 para una incidencia de 3.68 x 1000 (0.368%), la diferencia de porcentajes resultó estadísticamente significativa ($p < 0.0001$).

El cuadro 2 muestra las cardiopatías o combinación de cardiopatías encontradas, siendo la más frecuente, en general, el conducto arterioso persistente que también resultó la más frecuente en los recién nacidos de pretérmino. En los recién nacidos a término pasa al tercer lugar, en los cuales predominaron la comunicación interauricular, seguida de la comunicación interventricular. Egresaron por defunción 33 pacientes, para una mortalidad general por cardiopatías de 0.14% y una letalidad de 18.64%. En el cuadro III se muestran las diferentes variables analizadas en este estudio que pudieran ser factores que influyeran en la letalidad. En dicho cuadro observamos que de los 177 pacientes, se presentaron 45 recién nacidos con Apgar menor de 7 (25.42%), 16 cianóticos (9.04%), 126 pacientes se obtuvieron por cesárea (71.19%), 54 tuvieron alteraciones congénitas asociadas (30.51%), 83 tuvieron peso anormal (46.89%), de estos peso bajo fueron 66 (37.29%) y peso alto fueron 17 (9.6%), 79 fueron del sexo femenino (44.63%), 79 tuvieron más de un defecto cardíaco (44.63%), 74 neonatos nacieron en el Hospital General Adolfo López Mateos (41.81%) y 103 en el Hospital Materno perinatal Mónica Pretelini (58.19%).

Se hizo un seguimiento hasta 579 días encontrándose una media de supervivencia de 437.92 días con un error estándar de 22.79 días, los intervalos de confianza al 95% abarcan de 393.25 a 482.6 días y la probabilidad acumulada de supervivencia hacia el final del período fue de 0.741, con un error estándar de 0.044 (Figura 1).

En el cuadro III, también se visualiza el riesgo de muerte que tuvieron los pacientes de acuerdo a la Regresión de Cox; observamos que sólo dos variables tuvieron un cociente alto de riesgos instantáneos (HR) los cuales fueron la presencia de cianosis y la atención en un Hospital de segundo nivel, en comparación con un Hospital de mayor infraestructura, el tener dos o más defectos se acercó a la significancia pero no llegó a la misma, las demás variables no tuvieron peso en la mortalidad.

En el cuadro IV se muestran las alteraciones congénitas o cromosómicas que se asociaron en nuestros pacientes, como más frecuentes son la fetopatía diabética y el síndrome de Down, se hicieron 22 diagnósticos con patologías únicas o en combinación.

DISCUSIÓN

Las cardiopatías congénitas constituyen la mayor causa de malformaciones congénitas al nacimiento, de acuerdo a diferentes reportes la incidencia y prevalencia va de 0.8% a 1%, en este estudio nosotros encontramos una prevalencia de 7.3 x 1,000 (0.73%) de los recién nacidos vivos. Dilber¹⁸ en Croacia reporta un 0.72% lo cual no es diferente estadísticamente de lo que encontramos en este estudio.

Tenemos diferencias con la tasa de incidencia que reporta Cappozzi¹⁹ en la región de Campania (11.1 X 1,000 recién nacidos vivos), así como con Kapoor²⁰, quien reporta una prevalencia de 26.4 x 1,000 en la India, así mismo nuestros resultados difieren con los de Baltaxe y Zarante²¹ que reportaron una incidencia más baja en Colombia de 1.2 x 1,000 recién nacidos afectados de cardiopatías congénitas.

En cuanto al tipo de cardiopatía encontramos el conducto arterioso permeable como la más frecuente, y después la comunicación interauricular. En prematuros el conducto arterioso permeable fue la afección que más se presentó, sin embargo en los recién nacidos de término fueron la comunicación interauricular y la comunicación interventricular respectivamente las que predominaron. Oyen et al.²² reportan como más prevalentes los defectos septales, principalmente los interventriculares, seguidos de los interauriculares y en tercer lugar, en su serie, está el conducto arterioso permeable. También Bhandari et al.²³ mencionan al conducto arterioso como la malformación congénita más frecuente en recién nacidos prematuros lo cual concuerda con nuestro estudio, sin embargo los defectos predominantes pueden variar de acuerdo al lugar donde se realice el estudio pues ya hemos mencionado que en Costa Rica predomina la comunicación interauricular¹⁶.

En los pacientes captados observamos un número importante de Apgar bajo tanto al minuto como a los 5 minutos. Al minuto se observó una prevalencia de 254 x 1000 y a los 5 minutos en el que ya había recuperación de un número importante de cardiópatas, la prevalencia se situó en 73 x 1000, prevalencia diferente a la reportada en Cuba por Vázquez Niebla²⁴ que estudió un grupo control de productos de 450 mujeres sanas en donde la prevalencia del Apgar al minuto fue de 15.55 x 1000 y a los 5 minutos de 6.67 x 1000, como observamos entonces los cardiópatas parecen predispuestos a tener Apgar bajo y si bien se recuperó la mayoría de ellos, tendrá que seguirse en su evolución a futuro para diagnosticar prontamente las secuelas probables.

En Estados Unidos, Shapiro-Mendoza²⁵ menciona una prevalencia de prematurez general de 125 x 1000, en nuestros pacientes cardiópatas la frecuencia de prematurez alcanzó 559 x 1000, lo cual es muy significativo y significa que probablemente los niños cardiópatas tienen tendencia a la prematurez, aunque es bien sabido que los recién nacidos prematuros tienen la predisposición a tener conducto arterioso permeable.

Por otra parte la prevalencia de cardiopatías entre los pacientes prematuros es casi 10 veces más que la encontrada en los pacientes de término, lo cual nos obliga a estar muy atentos a diagnosticar estas entidades con más detenimiento en los pacientes con prematurez.

El número de cesáreas en nuestros pacientes fue muy alto, pues en porcentaje hablamos de 73.45%, si bien no estudiamos las causas de las cesáreas es muy evidente que están muy por encima del nivel que estableció la OMS en 1985 en donde un porcentaje aceptable de cesáreas se situó en 15%. Hoy en día se piensa que tal vez un 20% de cesáreas sea el número aceptable²⁶. Según la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la

Salud en sus estadísticas mundiales de 2007 la tasa global de cesáreas en América Latina es de 35% para el total de nacimientos en el año, por lo que comprobamos que en nuestro hospital, en los pacientes cardiopatas, el número de cesáreas supera con mucho lo recomendado y la tasa global en nuestra región²⁷.

Con respecto al sexo si bien encontramos predominio de los varones, no existe significancia estadística, tal como encontraron Martínez-Olorón et al. en Navarra¹⁴.

Las cardiopatías congénitas son la segunda causa de muerte en México, según las estadísticas vitales del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI)²⁸. Asimismo la letalidad es relativamente alta en nuestros pacientes pues es del 18.64%, mientras que Martínez Olorón reporta en Navarra 10%¹⁴. Por otra parte en nuestro estudio encontramos que la letalidad está influida básicamente por dos situaciones, en primer lugar el hospital en que se atiende un paciente pues la infraestructura y el personal especializado es muy importante, el Hospital Adolfo López Mateos era un Hospital de segundo nivel con menor capacidad en espacio y recursos humanos y materiales que el actual Hospital "Mónica Pretelini", en donde se buscó construir un Hospital de nivel terciario con atención especializada a la mujer y al recién nacido. En segundo lugar la presencia de cianosis es un factor que influye significativamente en la mortalidad pues son pacientes con cardiopatías complejas per se y con pronóstico menos favorable que el resto de las cardiopatías. Debemos hacer hincapié en que en los hospitales que analizamos no existe servicio de hemodinamia ó cirugía cardiaca, por lo que los cardiopatas fueron tratados con soporte vital y medicamentos, cuando necesitaban cirugía de urgencia se tenía que trasladar a los pacientes a otro Centro hospitalario especializado, razón por lo que no analizamos los resultados quirúrgicos. En la mortalidad no influyeron, como muestran los resultados, la

presencia o no de Apgar bajo, prematurez, vía de nacimiento, alteraciones congénitas asociadas peso anormal, presencia de 2 ó más defectos, ni tampoco el sexo masculino o femenino.

Conclusiones. La incidencia de cardiopatías congénitas encontrada en este trabajo coincide con la reportada por la mayoría de los autores. La cardiopatía más frecuente fue el conducto arterioso permeable seguida por los defectos septales. La mortalidad fue alta y se relacionó fundamentalmente con el tipo de hospital en que fueron atendidos los casos y la presencia de cianosis.

Referencias

1. Webb G.D., Smallhorn J.F., Therrien J., Redington A.N. Congenital Heart Disease. En: Libby P., Bonoe R., Mann D.I., Zipes D.P. Ed. Braunwald's Heart disease a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 1561-1624
2. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. Journal of American College of Cardiology 2002, 39:1890-1900
3. Guerchicoff M, Marantz P, Infante , Villa A, Gutiérrez A, Montero G, Elias D, Llera J, Ceriani Cernadas JM: Evaluación del impacto del diagnóstico precoz de las cardiopatías congénitas. Arch.argent.pediatr 2004; 102(6) : 445-470.
4. Arredondo de Arreola, Guadalupe; Rodríguez Bonito, Rogelio; Treviño Alanís, Maria Guadalupe; Arreola Arredondo, Beatríz; Astudillo Castillo, Gerardo; Russildi, Juan Manuel: Malformaciones congénitas en recién nacidos vivos / Congenital malformations in living newborns; Bol. méd. Hosp. Infant. Méx 1990; 47: 822-7.
5. Sipek A, Gregor V, Sipek A Jr. Incidence of congenital heart defects in the Czech Republic—current data. Cska Gynekol. 2010; 75 : 221-42
6. Stephens SS, Igfusson G. Congenital heart defects in Iceland 1900-1999. Cardiol young 2004; 88: 281-287.
7. Ochoa Torres M.A., Hernández Herrera J.A., Hernández G.J Diagnóstico prenatal de cardiopatía fetal: Ginecol Obstet Mex 2007; 75: 509-14
8. Moreno G. F.: Epidemiología de las cardiopatías congénitas .(consultado el 29 de noviembre del 2012) disponible en http://www.secardioped.org/Descargas/PyB/LP_cap2.pdf
9. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, et al. Congenital heart disease: prevalence at live birth. *Am J Epidemiol* 1985; 121:31-36
10. Maroto-monedero C, Camino-López M, Girona-Comas JM, Malo-Concepción P: Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en las cardiopatías Congénitas del

- recién nacido, Rev Esp Cardiol 2001; 54: 49-66
11. Godfrey M, Schimmel Ms, Hammerman C, Farber B, Glaser J, Nir A. The incidence of congenital heart defects in very low birth weight and extremely low birth weight infants. Isr Med Assoc J. 2010;12:36-38
 12. Yang XY, Li XF, Lu XD, Liu YL : Incidence of congenital heart disease in Beijing, China. Chin Med J 2009. 122 : 1128-1132
 13. Hammami O, Ben Salem K, Boujeema Z, Chebbi Y, Aoun S, Abdid F et al: Epidemiologic and clinical features of congenital heart diseases in children at the Bizerta Hospital. Tunis Med, 2007; 85: 829-33
 14. Martínez-Olorón P, Romero-Ibarra C, Alzina de Aguilar V: Incidencia de las cardiopatías congénitas en Navarra 1989-1998, Rev Esp Cardiol. 2005;58(12):1428-34
 15. Massin MM: Noncardiac comorbidities of congenital heart disease in children. Acta Paediatr, 2007; 96: 753-755
 16. González-Cordero L; Salazar- Brenes L; Salazar- Vargas C: Cardiopatías congénitas en el Hospital México. Rev. Med Costa Rica Centroam, 2000; 57:47-57
 17. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993, Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio (consultado el 16 de abril del 2013). disponible en <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nomssa.html>
 18. Dilber D, Malcic I: Spectrum of congenital heart defects in Croatia, Eur J Pediatr 2010; 169: 543-50
 19. Capozzi G, Caputo S, Pizzuti R, Martina L, Santoro M, Sarubbi B et al: Congenital heart disease in live-born children: incidence, distribution, and yearly changes in the Campania Region. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2008; 9: 368-74
 20. Kapoor R, Gupta S: Prevalence of congenital heart disease, Kanpur, India. Indian Pediatr 2008;

21. Balxante Z, Zarante I: Prevalencia de malformaciones cardiacas congénitas en 44, 985 nacimientos en Colombia, Arch Cardiol Mex 2006; 76: 263-268
22. Oyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen P, Melbye M: National Time trends in congenital heart defects, Denmark 1977-2005, Am heart J 2009; 157: 467-73
23. Bhandari V, Zhou G, Bizzarro MJ, Buhimschi C, Hussain N, Gruen JR, et al. Genetic contribution to patent ductus arteriosus in the premature newborn. Pediatrics. 2009;123:669-73.
24. Vázquez-Niebla J C, Vázquez-Cabrera J, Namfantche J. Asociación entre la hipertensión arterial durante el embarazo, bajo peso al nacer y algunos resultados del embarazo y el parto. Rev Cubana Obstet Ginecol (revista en la Internet). 2003 ; 29(1) (consultado el 10 de abril 2013) . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2003000100005&lng=es.
25. Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. Semin Fetal Neonatal Med. junio de 2012;17(3):120-5.
26. Farías Jofré M. Cesárea electiva versus parto vaginal. Medwave [Revista en Internet]. 1 de marzo de 2012 (Consultado 11 de abril de 2013);12(3). Recuperado a partir de: <http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionClinica/5335>
27. Guzmán E. Perfil epidemiológico de la cesárea en Chile en la década 2000-2010. Medwave (Revista en Internet). 1 de marzo de 2012 (Consultado el 11 de abril de 2013);12(3). Recuperado a partir de: <http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/Analisis/5331>
28. Instituto Nacional de Estadística y Geografía: Mujeres y Hombres en México 2010 (monografía en internet). México: INEGI (consultado el 05 diciembre 2012) disponible en http://www.inegi.org.mx/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/integracion/sociodemografico/mujeresyhombres/2010/MyH_2010.pdf

Pies de Figuras.

Figura 1. Función de supervivencia en el grupo de niños cardiópatas: Curva de probabilidad acumulada de supervivencia hacia el final del período (0.741, error estándar = 0.044).

Cuadro I

Tasas de prevalencia o incidencia de acuerdo a diferentes autores y lugares

Dilber (Croacia) ¹³	7.2 x 1000
Capozzi (campania) ¹⁴	11.1 x 1000*
Kapoor (India) ¹⁵	26.4 x 1000*
Baltaxe y Zarante (Colombia) ¹⁶	1.2 x 1000*

La tasa es por 1000 recién nacidos vivos

* p<0.05 (En comparación con la incidencia encontrada en nuestro trabajo)

Cuadro II

Tipo de cardiopatía de acuerdo al diagnóstico por edad gestacional

	RN pretérmino	RN término	Total
CAP	32	10	42
CIA	16	24	40
CAP/CIA	25	9	34
CIV	6	11	17
CIA/CIV	4	10	14
CAP/CIA/CIV	7	2	9
CAP/CIV	4	1	5
Cardiopatía cianógena no identificada *	1	2	3
Atresia pulmonar	1	1	2
Tetralogía Fallot	1	1	2
Enfermedad Ebstein	0	2	2
Canal AV/CAP	2	0	2
Atresia tricuspídea	0	1	1
Tetralogía FalloT/CIA	0	1	1
Atresia tricuspídea/CAP	0	1	1
Ebstein/CAP/CIV	0	1	1
Ventrículo único/CIA/PCA	0	1	1
Total	99	78	177

RN= Recién nacido; CAP: Conducto arterioso persistente; CIA: Comunicación interauricular; CIV: Comunicación interventricular; Canal AV: Canal atrioventricular

* Estos casos fallecieron antes de que se hiciera un diagnóstico preciso.

Término \geq 37 semanas

Cuadro III

Regresión de Cox en cuanto a los factores considerados

que pudieran influir en la letalidad

Variable		Defunción	Vivos	HR ¹	IC 95% inferior	IC 95% superior	P
Apgar bajo minuto	sí	11	34	1.46	0.65	3.19	0.36
	no	22	110				
Apgar bajo a los 5 minutos	sí	2	11	0.47	0.097	2.33	0.36
	no	31	133				
cianosis	sí	7	9	5.59	1.92	16.29	0.0016*
	no	26	135				
prematurez	sí	20	79	1.43	0.64	3.18	0.38
	no	13	65				
Vía de nacimiento	C	26	104	1.17	0.5	2.78	0.71
	P	7	40				
Hospital de atención	A ²	21	53	8.16	3.53	18.85	8.78 x 10 ^{-7*}
	B ³	12	91				
Alteraciones congénitas asociadas	sí	11	43	1.77	0.74	4.22	0.2
	no	22	101				
Peso normal	no	14	69	0.95	0.45	2.02	0.89
	sí	19	75				
Sexo	F	18	61	1.07	0.52	2.2	0.78
	M	15	83				
2 ó más defectos	sí	20	59	2.03	0.88	4.7	0.098
	no	13	85				

1= Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio) 2= Hospital General "Adolfo López Mateos"

3= Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini" *= Significancia estadística

CUADRO IV
Enfermedades al nacimiento asociadas a los niños con cardiopatía

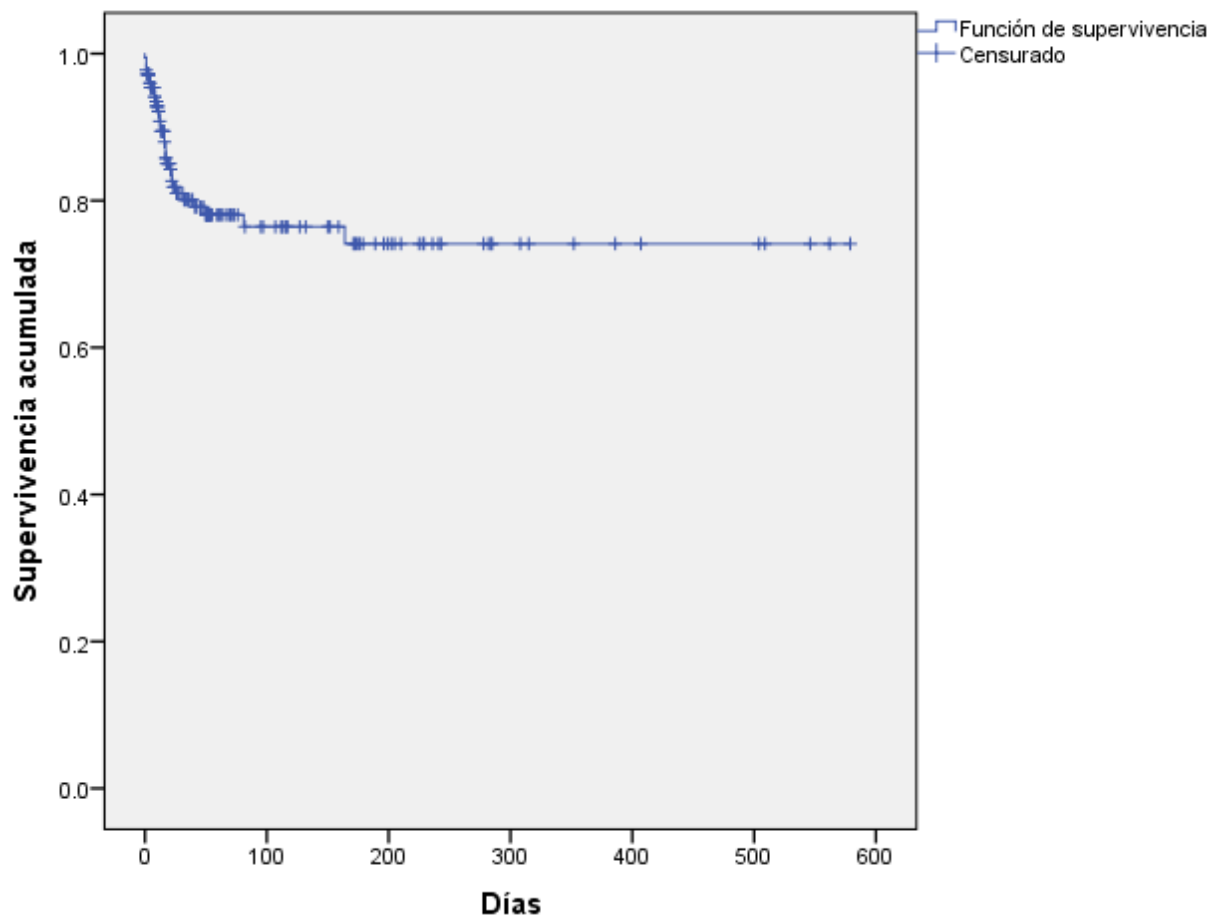
Alteración congénita y/o cromosómica	N	Porcentaje
Sin alteración asociada	123	69.49%
Fetopatía diabética	11	6.21%
Síndrome de Down	11	6.21%
Síndrome Dismórfico	7	3.95%
Macrosomía	5	2.82%
Pie talo	2	1.13%
Síndrome dismórfico, lisencefalia, atrofia cerebral	2	1.13%
Gastrosquisis	1	0.56%
Fetopatía diabética, error innato de metabolismo	1	0.56%
Dandy Walker y síndrome dismórfico	1	0.56%

CUADRO IV (Continuación)

Microcefalia	1	0.56%
Paladar hendido	1	0.56%
Fetopatía diabética, riñón ectópico derecho	1	0.56%
Síndrome de Patau, hipotiroidismo	1	0.56%
Labio y paladar hendido	1	0.56%
Pie equino varo bilateral	1	0.56%
Síndrome dismórfico, holoprosencefalia, paladar hendido	1	0.56%
Trisomía 18	1	0.56%
hidrocefalia	1	0.56%
Agenesia ótica	1	0.56%
holoprosencefalia	1	0.56%
Encefalocele	1	0.56%
Fetopatía alcohólica, síndrome dismórfico	1	0.56%

Figura 1

Función de supervivencia en el grupo de niños cardiópatas



7.3 Resultados adicionales

Título corto: QEEG en Cardiopatías Congénitas

7.3.1 Introducción.

Desde los años 70's del siglo pasado se hizo posible guardar digitalmente las señales EEG en una computadora (Matousek y Petersen, 1973). Posteriormente, en la medida que los amplificadores y las computadoras fueron más rápidos y pequeños y se desarrollaron métodos matemáticos específicos y aumentó la cantidad de datos del EEG que pueden almacenarse y analizarse en equipos más "amigables". El QEEG involucra el diagnóstico por imágenes asistido por computadoras en el análisis de la frecuencia y amplitud de las ondas del EEG. Los datos algorítmicos se comparan con una base de datos de individuos normales, creando una imagen topográfica útil para efectuar diagnóstico y seguimiento de diferentes condiciones. Actualmente existen normas del QEEG para un amplio rango de edades, que comprende desde los 5 hasta los 97 años de edad (Szava et al., 1989; Valdés et al., 1990) y para el primer año de vida (Otero et al., 2011, Bosch-Bayard et al., 2012). Los valores del QEEG suelen convertirse puntajes Z los cuales indican si los valores obtenidos en el QEEG del sujeto bajo estudio se desvían de la norma para su edad y sexo. El valor Z se calcula como sigue:

$$Z(\text{QEEG}) = \frac{\text{QEEG del sujeto} - \text{QEEG del promedio de la norma}}{\text{ds del QEEG de la norma}}$$

QEEG en la fórmula representa cualquiera de los valores obtenidos al aplicar la Transformada de Fourier al EEG, es decir puede ser potencia absoluta o relativa y frecuencia media de cada banda de frecuencia.

Paralelamente al QEEG surgió la llamada Neurometría, término acuñado por John et al. (1977)

como analogía a la Psicometría. La Neurometría consiste en comparar los valores de QEEG obtenidos en un sujeto particular contra una norma previamente establecida, lo cual permite clasificar a cada persona como “normal” o “anormal” de acuerdo a su edad y género.

Se han desarrollado una serie de ecuaciones para los cambios maduracionales del EEG con la edad (John et al., 1980, 1983, 1987; Álvarez et al., 1987, 1989), las cuales han probado ser muy útiles como complemento al análisis visual del registro electroencefalográfico tradicional.

Considerando, por una parte, que en el trabajo publicado sobre EEG tradicional en cardiopatías congénitas (Mendieta et al., 2011) se encontró un porcentaje alto de registros patológicos, esencialmente paroxísticos y que, por otra parte, el análisis con qEEG, aunque no detecta eventos paroxísticos, permite una mejor evaluación de la actividad de base del EEG se decidió realizar un estudio de qEEG en los casos previamente estudiados mediante EEG tradicional (Mendieta et al., 2011).

7.3.2 Material y Métodos.

Muestra: Se estudiaron mediante qEEG 30 casos portadores cardiopatías congénitas (CC) En la Tabla 1 aparecen las características, en cuanto a tipo de cardiopatía, de la muestra estudiada, mientras que en la Tabla 2 se muestran las características en cuanto a tipo de cardiopatía de los casos que mostraron anomalías en el EEG tradicional.

Tabla 1. Tipos de cardiopatías en la muestra

Cardiopatía	n
Comunicación interventricular (CIV) con y sin hipertensión pulmonar	6
Comunicación interauricular (CIA) con y sin hipertensión pulmonar	3
Doble vía de salida de ventrículo	2
Ductus arterioso persistente + CIA o CIV	5
Coartación de la aorta	3
Tetralogía de Fallot	1
Transposición de grandes arterias	1
Síndrome de Ebstein	1
Tronco arterioso	2
Conexión anómala total de venas pulmonares	1
Defectos múltiples	5
Total	30

Tabla 2. Tipo de cardiopatía de los sujetos de la muestra que mostraron EEGs anormales

Cardiopatía
Doble vía de salida del ventrículo derecho
Tronco arterioso
Comunicación interventricular + Hipertensión pulmonar+ Conducto arterioso permeable
Comunicación interventricular + Conducto arterioso permeable
Comunicación interauricular
Coartación de la aorta
Conducto arterioso permeable + Comunicación interauricular + Hipertensión pulmonar
Comunicación interauricular + Hipertertensión pulmonar
Coartación de la aorta + Insuficiencia mitral
Coartación de la aorta
Tronco arterioso
Comunicación interventricular + Cabalgamiento de la aorta+ Hipoplasia del tronco aórtico y de la arteria pulmonar derecha
Comunicación interventricular + Hipertensión pulmonar severa + Conducto arterioso permeable

Procedimiento:

El registro EEG se realizó en una habitación en penumbra con aislamiento acústico. Los niños

menores de 5 años se estudiaron durante sueño espontáneo y permanecieron en el regazo de su madre. Los pacientes de 5 años o más se registraron en vigilia desatenta, con los ojos cerrados acostados en un sillón reclinable. Para el registro EEG se colocó un gorro de licra con electrodos de superficie distribuidos de acuerdo al Sistema Internacional 10-20 (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, Pz). Se registraron entre 20 y 30 minutos de EEG en derivaciones monopolares usando como referencia los lóbulos de las orejas cortocircuitados. En niños menores de 3 meses se registraron además el electrocardiograma, el oculograma y el electromiograma, simultáneamente al EEG. Todos los registros se realizaron con un electroencefalógrafo digital Medicid V (Neuronic Mexicana), con un factor de ganancia de 10000x y un ancho de banda de los amplificadores entre 0.3 y 30 Hz. La impedancia de los electrodos se mantuvo por debajo de 5000 ohms. Se grabaron entre 20 y 30 minutos de EEG.

Fuera de línea se seleccionaron visualmente 24 segmentos libres de artefactos de 2.56 s cada uno. A los segmentos seleccionados se les aplicó la transformada rápida de Fourier y se calcularon los parámetros espectrales de banda ancha: delta (1.5-3.5 Hz), theta (4-7.5Hz), alfa (8-12.5 Hz), beta (13-19 Hz) y total (1.5-19 Hz) (John et al., 1980). También fuera de línea se obtuvieron los valores para el montaje Laplaciano y el montaje de referencia promedio. Se construyeron mapas interpolados de los valores de los parámetros espectrales de banda ancha o su transformación Z

Análisis: Se compararon individualmente los mapas de cada caso contra las normas previamente establecidas y se determinó para cada uno la desviación de la normalidad.

7.3.3 Resultados.

Todos los casos que mostraron un EEG paroxístico presentaron alteraciones en mayor o menor grado en la actividad de base de acuerdo al mapeo del EEG y su comparación con la norma correspondiente. En las figuras 1A,B; 2A,B y 3A,B se muestran los EEGs y mapas Z, respectivamente de los casos de CCs que presentaron registros EEG tradicionales patológicos.



Figura 1A. Paciente femenina, edad 11 años. Diagnóstico: Estenosis aórtica y estenosis de ramas pulmonares. Registro en vigilia desatenta, ojos cerrados. Montaje referencial. EEG: Actividad de base a 11 Hz. Buen gradiente AP. Descargas de OL entre 3 y 4 Hz en regiones frontales, centrales y temporales anteriores Conclusiones: Anormal paroxístico.

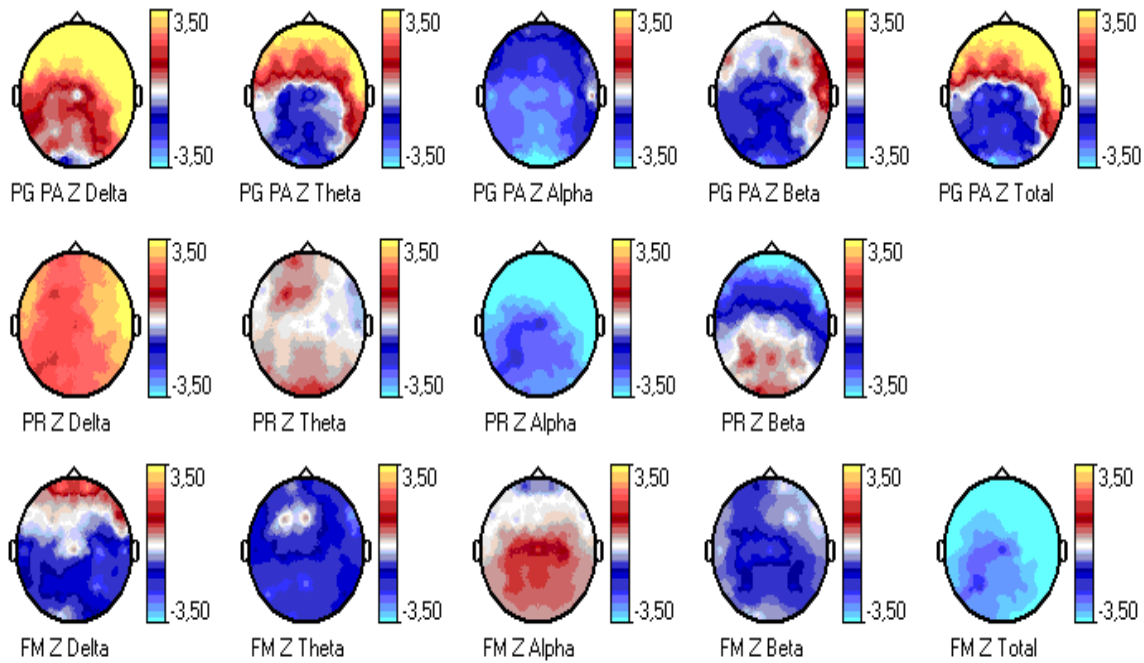


Figura 1B. Mapeo cerebral. Comparación con la norma correspondiente.

PA: Potencia absoluta; PR: Potencia relativa; FM: Frecuencia media

Incremento de PA delta y theta en regiones frontales. Disminución de alfa en regiones occipitales. Aumento generalizado de la PR delta. Disminución de la PR alfa en regiones anteriores. Disminución de la frecuencia media generalizada.



Figura 2A. Paciente femenino, edad 9.5 años. Diagnóstico: Tronco arterioso. Registro en vigilia desatenta, ojos cerrados. Montaje referencial. EEG: Trazado simétrico. Actividad de base a 10 HZ. Paroxismos generalizados agrupados en trenes breves (Señalado con flecha).

Conclusiones: Anormal paroxístico moderado.

↑

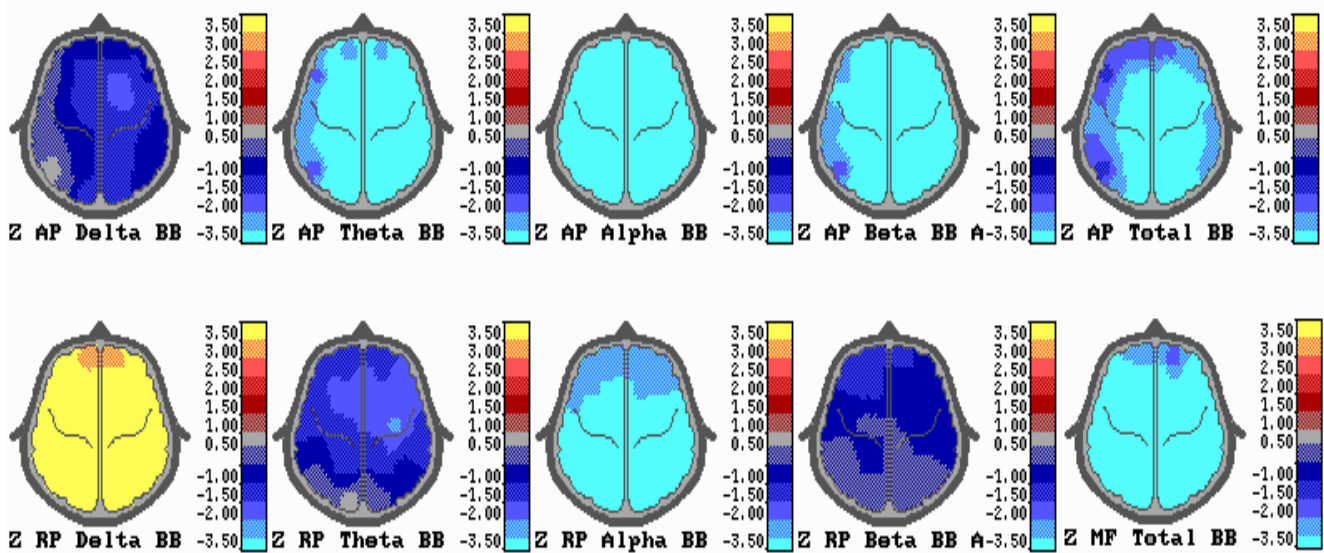


Figura 2B: Incremento de PA theta y disminución de PA alfa, beta y total generalizados. Aumento generalizado de la PR delta. Disminución de la PR alfa en regiones medias y posteriores. Disminución de la frecuencia media generalizada.

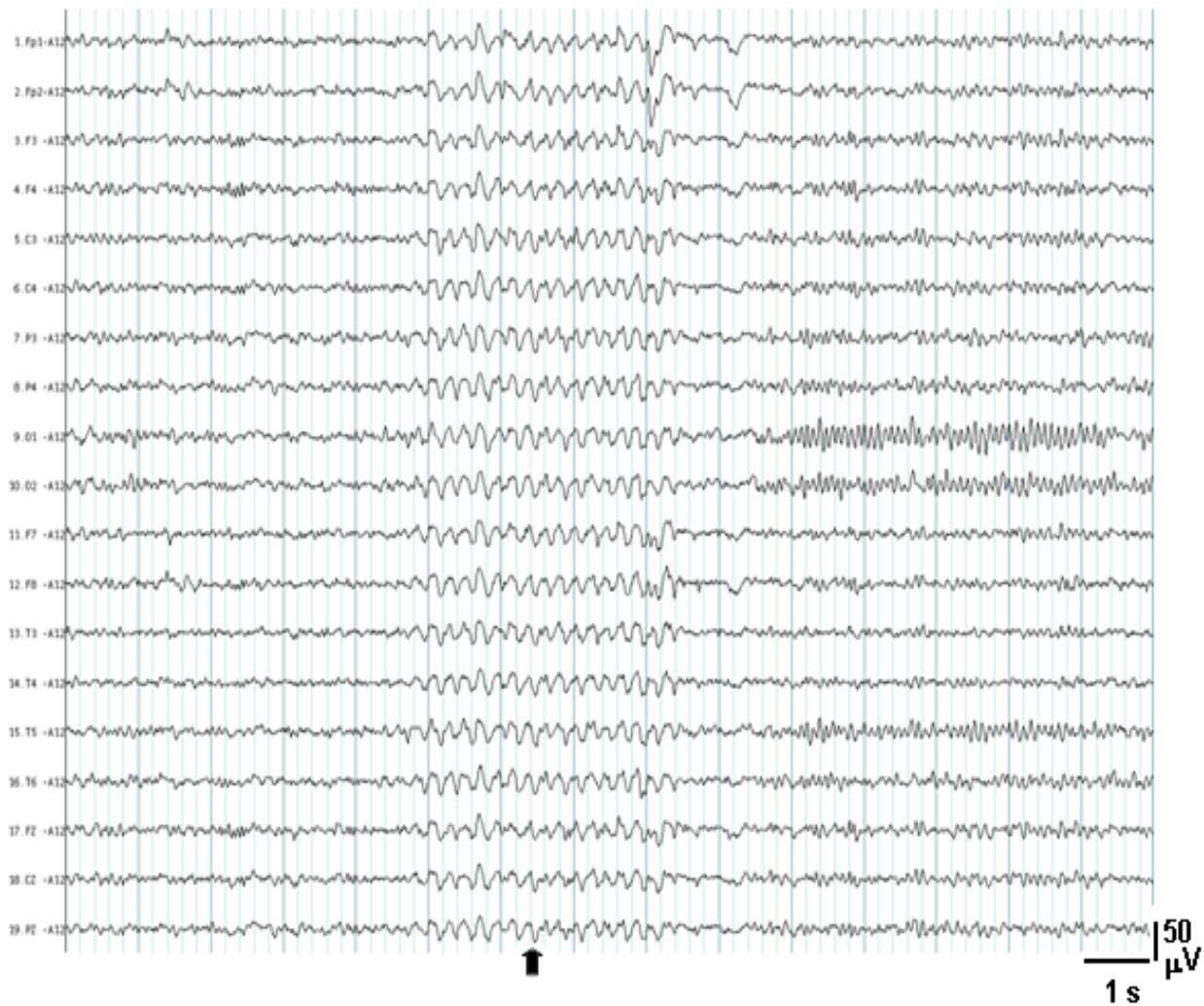


Figura 3A. Paciente masculino, edad 10 años. Diagnóstico: Conexión anómala de venas pulmonares. Registro en vigilia desatenta, ojos cerrados. Montaje referencial. EEG: Actividad de base entre 9 y 10 Hz, simétrica. Buen gradiente ántero-posterior. Paroxismos de ondas lentas a 3 y 4.2 Hz generalizados (Señalado con flecha). Conclusiones: Anormal paroxístico moderado.

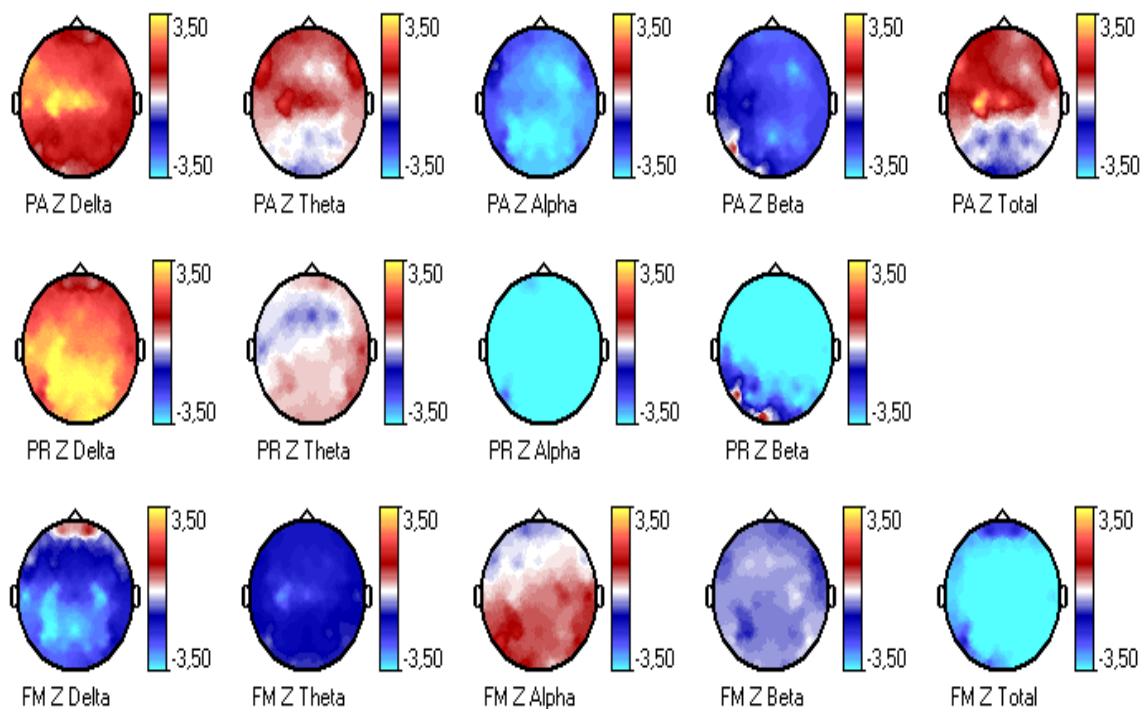


Figura 3B. Aumento de PA delta en regiones centrales y disminución de alfa en regiones centrales y posteriores. Incremento de PR delta generalizado, más marcado en regiones posteriores. Disminución muy significativa generalizada de PR alfa y beta. Marcada disminución de la frecuencia media total.

7.3.4 Discusión

Las cardiopatías congénitas, sobre todo las complejas, tienen impacto sobre diferentes órganos. Particularmente, el cerebro resulta afectado probablemente a consecuencia de la hipoxia crónica y la hipoperfusión sistémica. Varios autores han reportado en estos pacientes lesiones de la sustancia blanca del tipo de leucomalacia periventricular, lo cual compromete a largo plazo su neurodesarrollo cerebral de estos (Donofrio et al., 2011; Licht et al., 2006; Galli et al., 2004).

Las CC pueden afectar la hemodinamia cerebral, fenómeno que puede ocurrir en diferentes momentos del desarrollo del cerebro. Una polimicrogiria puede ser causada por isquemias focales prenatales secundarias a enfermedad cardíaca. La resonancia magnética per se puede pasar por alto afecciones metabólicas y de microestructura cerebral, distintas de las del recién nacido a término con lesión por hipoxia-isquemia. (Schaer et al., 2009; Vaquerizo et al., 2000; Arriola et al., 2009; Miller et al., 2007; Barkovich, et al 1995).

No obstante numerosos estudios usando imágenes de resonancia magnética previo a la cirugía han identificado una alta frecuencia de daño cerebral en recién nacidos con CC. (Mahle et al., 2002; Dent et al., 2006; McQuillen et al., 2006; Miller et al., 2007; Petit, et al., 2009). Particularmente lesiones tales como infartos, daño a sustancia blanca y hemorragia intraventricular se han encontrado en más de la tercera parte de neonatos con CC estudiados antes de someterse a tratamiento quirúrgico. (Miller et al., 2007, 2004). Típicamente estas lesiones son clínicamente silentes en el período neonatal y usualmente no son identificadas en los estudios de ultrasonida tranfontalena (McQuillen et al., 2006; Miller et al., 2007).

Por otra parte, el electroencefalograma (EEG) constituye hoy día una herramienta de diagnóstico fundamental para evaluar la integridad anátomo-funcional del SNC. La inspección visual del trazado electroencefalográfico se ha venido realizando desde los inicios del siglo pasado, siendo actualmente un examen rutinario como el electrocardiograma o la biometría hemática.

El avance de la tecnología computacional permitió el desarrollo del análisis cuantitativo del EEG (qEEG), el cual suministra una forma más objetiva de evaluación de la actividad eléctrica cerebral, así como la creación de mapas topográficos que permiten de manera importante su comprensión. (Otero et al., 2011).

Considerando los antecedentes antes señalados que sugieren la presencia de daño cerebral en niños con CC, en el presente trabajo hemos estudiado el impacto de las CCs sobre el SNC mediante el registro del EEG tradicional y el EEG cuantitativo con el cual se generaron mapas topográficos.

El hallazgo más importante obtenido con el EEG convencional fue la presencia de paroxismos del tipo de puntas, punta-onda y ondas lentas, tanto focales como generalizados. Aunque se obtuvieron trazados de tipo epileptiforme ningún caso presentó manifestaciones clínicas de epilepsia, si bien se ha señalado que en ocasiones en los casos de CC puede asociarse la presentación clínica retraso psicomotor, [epilepsia](#) y déficit neurológico focal estable también, como se señaló antes, daños importantes al cerebro cursan sin manifestaciones clínicas en neonatos con CC (McQuillen et al., 2006; Miller et al., 2007).

El análisis cuantitativo del EEG, en particular el análisis de frecuencias permite una valoración más precisa de la actividad de base que el EEG tradicional, aunque no detecta la actividad

transiente, por lo que el empleo de ambas técnicas brinda un panorama completo de la actividad eléctrica cerebral.

En el presente estudio comparamos los mapas obtenidos en los niños con CC que mostraron un trazado EEG tradicional anormal con una norma previamente establecida. Los mapas obtenidos se presentan en su transformación Z, lo cual nos indica cuánto se desvía de los valores normales con respecto a edad y sexo el caso bajo estudio. Todos los casos estudiados presentaron desviaciones de la normalidad en el mapeo cerebral. Característicamente las alteraciones encontradas fueron, en la potencia absoluta aumento en las banda delta y/o theta, así como disminución de la banda alfa. Con respecto a la potencia relativa se observó disminución de ésta en las bandas alfa y beta. La frecuencia media también estuvo significativamente por debajo de lo correspondiente de acuerdo a la norma. Estos resultados indican que en estos casos existe un retardo del desarrollo del EEG, ya que las bandas lentas están aumentadas y las rápidas disminuidas con respecto a la edad y sexo de cada sujeto, lo que correspondería a un niño normal de menor edad que el caso en estudio.

La posibilidad de una inmadurez cerebral en estos casos ya ha sido planteada por otros autores. Miller et al. estudiaron neonatos a término con CC mediante varias técnicas de imágenes, con las cuales observaron anomalías cerebrales difusas semejantes a las que presentan los bebés prematuros, concluyendo que las CC se acompañan de un desarrollo anormal del cerebro que pudiera deberse a cambios en el flujo sanguíneo fetal debido al defecto cardíaco.

El hecho de que una proporción alta de los casos con CC estudiados en el presente trabajo mostraran un trazado epileptiforme en el estudio de EEG tradicional y que el análisis cuantitativo y mapeo de la actividad de base demostraran un retardo en el desarrollo de la actividad de

electroencefalográfica, sugiere fuertemente que existe cierto nivel de daño al Sistema Nervioso Central, probablemente a consecuencia de una alteración hemodinámica que pudiera haberse presentado desde la etapa intrauterina.

Conclusiones: Los niños que padecen alguna Cardiopatía Congénita tienen un alto riesgo de sufrir alteraciones del Sistema Nervioso Central, lo cual puede evidenciarse mediante estudios electroencefalográficos que se caracterizan por actividad epileptiforme y retardo en la maduración del EEG.

REFERENCIAS

Álvarez A, Valdés P, Pascual R. EEG developmental equation confirmed for Cuban schoolchildren. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;67:330-332.

Álvarez Amador A, Valdés Sosa PA, Pascual Marqui RD, Galán García L, Biscay Lirio R, Bosch Bayard J. On the structure of EEG development. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;73:10-19.

Arriola GP, Verdu AP, Castro DP. Polimicrogiria cerebral y síndrome de delección 22q11. *Rev Neurol* 2009;48:188-190.

Attie F. *Cardiopatías congénitas. Morfología, cuadro clínico y diagnóstico.* Editorial Salvat Mexicana;1985.

Barkovich AJ, Rolewy H, Bollen A. Correlation of prenatal events with the development of polymicrogiria. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:822-827.

Bosch-Bayard J, Valdés-Sosa PA, Fernandez T, Otero G, Pliego Rivero B, Ricardo-Garcell J, González-Frankenberger B, Galán-García L, Fernandez-Bouzas A, Aubert-Vazquez E, Lage-Castellanos A, Rodríguez-Valdés R, Harmony T. 3D Statistical parametric mapping of quiet sleep in the first year of life. *Neuroimage*, 2012;59: 3297-3308.

Dent CL, Spaeth JP, Jones BV, Schwartz SM, Glauser TA, Hallinan B, et al. Brain magnetic

resonance imaging abnormalities after the Norwood procedure using regional cerebral perfusion. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;131:190-197.

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 on line agosto 24 2010. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2938447/?tool=pmcentrez>

Galli KK, Zimmerman RA, Jarvik GP, Wernovsky G, Kuypers MK, Clancy RR, Montenegro LM, Mahle WT, Newman MF, Saunders AM, Nicolson SC, Spray TL, Gaynor JW. Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127:692-704.

John ER, Ahn H, Prichep L, Trepetin M, Brown D, Kaye H. Developmental equations for the electroencephalogram. Science;1980:1255-1258.

John ER, Karmel BZ, Corning WC, Easton P, Brown D, Ahn H, John M, Harmony T, Prichep L, Toro A, Gerson I, Bartlett F, Thatcher F, Kaye H, Valdes P, Schwartz E. Neurometrics. Science 1977;196:1393-1410.

John ER, Prichep L, Ahn H, Easton P, Fridman J, Kaye H. Neurometric evaluation of cognitive dysfunctions and neurological disorders in children. Prog Neurobiol 1983;21:239-290.

John ER, Prichep LS, Easton P. Normative data banks and neurometrics. Basic concepts, methods and results of norms construction. In: Gevins AS, Remond A, editors. Handbook of

electroencephalography and clinical neurophysiology, vol I. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V;1987. pp. 449-495.

Licht DJ, Agner S, Montenegro LM, Nicolson SC, Silvestre D, Tabbutt S. 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.

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(12 Suppl 1):109-1114.

Matousek M, Petersen I. Frequency analysis of the EEG in normal children and adolescents. In: Kellaway P, Petersen I, editors. *Automation of clinical electroencephalography*. New York, NY: Raven Press; 1973.pp. 75-102.

McQuillen PS, Barkovich AJ, Hamrick SE, Perez M, Ward P, Glidden DV, et al. Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects. *Stroke* 2007; 38(2 Suppl):736-741.

McQuillen PS, Hamrick SE, Perez MJ, Barkovich AJ, Glidden DV, Karl TR, et al. Balloon atrial septostomy is associated with preoperative stroke in neonates with transposition of the great arteries. *Circulation* 2006; 113:280-285.

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.

Miller SP, McQuillen PS, Vigneron DB, Glidden DV, Barkovich AJ, Ferriero DM, et al. Preoperative brain injury in newborns with transposition of the great arteries. *Ann Thorac Sur* 2004;77:1698-1706.

Otero GA, Harmony T, Pliego-Rivero FB, Ricardo-Garcell J, Bosch-Bayard J, Porcayo-Mercado R, Fernández-Bouzas A, Díaz-Comas L, Galán L, Vieyra-Reyes P, Fernández T. QEEG norms for the first year of life. *Early Human Development* 2011;87: 691-703.

Petit CJ, Rome JJ, Wernovsky G, Mason SE, Shera DM, Nicolson SC, et al. Preoperative brain injury in transposition of the great arteries is associated with oxygenation and time to surgery, not balloon atrial septostomy. *Circulation* 2009;119:709-716.

Prichep LS, Mas F, Hollander E, Liebowitz M, John ER, Almas M, et al. Quantitative electroencephalographic subtyping of obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1993;50:25-32.

Schaer M, Glaser B, Cuadra MB, Debbane M, Thiran JP, Eliez S. Congenital heart disease affects local gyrification in 22q11.2 deletion syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:746-753.

Szava S, Valdés P, Galán L, Bosch J, Biscay R, Quesada ME, et al. Quantitative EEG norms for the Cuban population between the ages of 5 and 97 years. *Proceeding of an international conference on advanced methods in neurosciences. Int J Neurosci* 1989;49:221-302.

Valdés-Sosa P, Biscay R, Galán L, Bosch J, Szava S, Virués T. High resolution spectral EEG

norms for topography. Brain Topogr 1990;3:281-282.

Vaquerizo JM, Gómez MH, Rincón RP. Síndrome de MillerDieker: aportación con estudio ecográfico cerebral. Rev Neurol 2000;30:48-50.

8. DISCUSIÓN GENERAL

El desarrollo del cerebro y del corazón se produce simultáneamente en el feto humano. Dada la profundidad y la complejidad de estos programas morfogénéticos compartidos no resulta sorprendente que la interrupción de la organogénesis en un órgano tendrá un impacto en el desarrollo de la otra (McQuillen y Miller, 2009). Los recién nacidos con cardiopatía congénita presentan una alta frecuencia de lesión cerebral adquirida focal detectados por estudios de resonancia magnética en el período perioperatorio. La sorprendentemente alta incidencia de lesión de la materia blanca en estos recién nacidos a término sugiere una vulnerabilidad única y puede estar relacionada con un retraso en el desarrollo del cerebro (Miller et al., 2007; Licht et al., 2009). Estas anomalías en el desarrollo cerebral identificadas con Imágenes de Resonancia Magnética en los recién nacidos con cardiopatías congénitas pueden reflejar alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral ocurridas en el período intrauterino (Licht et al., 2009; Donofrio y Massaro, 2010).

El objetivo fundamental del presente trabajo fue determinar la incidencia de cardiopatías congénitas en nuestro medio y el posible impacto de las cardiopatías congénitas severas sobre la maduración del Sistema Nervioso Central (SNC) a través del estudio del electroencefalograma tradicional y computarizado.

Las cardiopatías están entre las anomalías congénitas más frecuentes en los recién nacidos, a pesar de los múltiples modelos animales en los que se estudian su etiología permanece en la oscuridad. Lamentablemente el número de niños con cardiopatías congénitas va en aumento y cada vez son más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos neonatales este tipo de

malformaciones congénitas.

En nuestro estudio encontramos una incidencia general de cardiopatías congénitas de 7.4 x 1000, lo cual está acorde con la mayoría de lo que se describe en la literatura que oscila entre 4 a 10 afectados por 1000 nacidos vivos (Guerchicoff et al., 2004; Hoffman y Kaplan, 2002; Sipek et al., 2010; Stephens et al., 2004; Ochoa Torres et al., 2007; Lage et al 2012). En los prematuros la incidencia fue de 35.6 x 1000, cifra casi 10 veces mayor que en los niños nacidos de término que fue de 3.68 x 1000. Otros autores también reportan cifras altas; Godfrey et al. (2010) encontraron una incidencia de 43 casos por 1000 nacidos vivos, aún más alta que la nuestra, así mismo Polito et al. (2013) hicieron un estudio en cuatro regiones de Italia con prematuros de muy bajo peso y reportan una incidencia de 19.3 x 1000 que si bien es más alta que la de los recién nacidos de término, no llega a los niveles que reportamos nosotros y Godfrey et al.

En el grupo general la cardiopatía más frecuente fue el conducto arterioso permeable, probablemente obedeciendo a la altura a la que vivimos ya que en la mayor parte de la casuística reportada con anterioridad los defectos septales, en particular, la comunicación interventricular es la que predomina. Sin embargo si nosotros separamos el grupo de término y los recién nacidos prematuros, entonces la cardiopatía de mayor frecuencia es la comunicación interauricular. Resumiendo, las cardiopatías predominantes en nuestro estudio fueron el conducto arterioso permeable, la comunicación interauricular y la comunicación interventricular, (en ese orden), las cuales conforman más de la mitad de los defectos en los paciente que sufren algún tipo de cardiopatía congénita Los reportes alrededor del mundo coinciden con estos resultados aunque la predominancia de alguna de ellas cambia de acuerdo al lugar donde se realizó el trabajo, Šamánek y Voříšková (1999) reportan, en la República Checa, la comunicación interventricular como la más frecuente, en el estudio mencionado en líneas anteriores Polito et al.

(2013) encuentran como la cardiopatía más frecuente en prematuros la comunicación interauricular y después de la comunicación interventricular, lo cual refleja la variabilidad de resultados de acuerdo al sitio estudiado., Podríamos teorizar que en lugares menos altos con respecto a nivel del mar, el conducto arterioso no sería el más prevalente a diferencia de nuestra ciudad que está a 2600 metros sobre el nivel del mar, una de las más altas de Latinoamérica.

Con respecto al análisis de letalidad (mortalidad específica), consideramos que fue alta ya que otros autores encuentran cifras más bajas que la nuestra (Martínez Olorón et al., 2005; Borges Laffita et al., 2004). Observamos que la letalidad está influida básicamente por dos situaciones, en primer lugar el hospital en que se atendieron los pacientes ya que el Hospital Adolfo López Mateos era un Hospital de segundo nivel con menor capacidad en espacio y recursos humanos y materiales que el actual Hospital “Mónica Pretelini” que es un Hospital de nivel terciario con atención especializada a la mujer y al recién nacido, lo que pone de manifiesto que la infraestructura y el personal especializado es determinante para la atención exitosa de estos pacientes. El segundo factor que influyó en la letalidad fue la presencia de cianosis siendo este un resultado previsible pues estos pacientes padecen cardiopatías complejas y por lo tanto con pronóstico menos favorable que el resto de las cardiopatías.

Las malformaciones congénitas cardíacas son una de las 3 principales causas de mortalidad prenatal y perinatal y ya en el período neonatal son la principal causa de muerte; en Chile las malformaciones congénitas son la primera causa de muerte neonatal precoz y la principal de ellas son las malformaciones congénitas (Nazer et al. 2001), en nuestro grupo la letalidad se presentó en un 18.64%, lo cual difiere de la encontrada por Hammani et al. (2007) en Túnez que fue del 23.8% y la encontrada en Navarra por Martínez Olorón et al. (2005) que fue del 10%, lo cual marca las diferencias entre los países con aceptable nivel de desarrollo hasta el momento y

los que tienen problemas económicos

En cuanto a la asociación con malformaciones extracardiacas obtuvimos un 30.51% de los casos con estas asociaciones. En Cuba, Sarmiento-Portal et al. (2013) refieren una asociación del 21.4%, mucho menor que la nuestra. En su serie la principal malformación asociada fue el Síndrome de Down, mientras que en la nuestra fue la fetopatía diabética en primer lugar y en segundo lugar Síndrome de Down.

Con respecto al estudio electroencefalográfico tradicional encontramos un porcentaje importante (43%) de trazados anormales caracterizados por actividad de tipo epileptiforme. Estos hallazgos corresponden con lo reportado previamente por otros investigadores (Kohner et al., 1967; Limperopoulos et al, 2001). Recientemente, ter Horst et al. (2010) realizaron un estudio de EEG de amplitud integrada (aEEG) en 61 recién nacidos a término portadores de CC cianógenas y acianógenas, encontrando que, antes de la cirugía, la mayoría de los infantes tenían un aEEG anormal. Los patrones de la actividad de base fueron moderadamente anormales en el 45% y severamente anormales en 14% de los casos. En 19% de los bebés se encontró actividad epileptiforme.

Nuestros resultados coinciden con los trabajos previos citados, un alto porcentaje de alteraciones electroencefalográficas en niños con CC severas, siendo éstas básicamente de tipo epileptiforme y/o inmadurez de la actividad de base. Es importante destacar que ninguno de los casos presentados aquí mostró alteraciones neurológicas significativas, lo cual ha sido reportado en varios estudios con anterioridad (Limperopoulos et al, 2001; Palencia, 2002; Sarajuuri et al., 2007; Limperopoulos et al., 1999), sin embargo el EEG fue patológico en un porcentaje alto de los casos indicando que existen alteraciones subclínicas del SNC, tanto en las CC cianógenas

como en las acianógenas.

En el estudio de QEEG al comparar los mapas obtenidos en los niños con CC que mostraron un trazado EEG tradicional anormal con la norma previamente establecida encontramos que todos los casos estudiados presentaron desviaciones de la normalidad en el mapeo cerebral correspondiendo a una inmadurez de la actividad electroencefalográfica de base (aumento en las bandas lentas y disminución en las rápidas con respecto a la edad y sexo) lo que representa un retardo del desarrollo del EEG.

La presencia de una inmadurez cerebral en casos de CC ya ha sido planteada por algunos autores. Miller et al. estudiaron neonatos a término con CC mediante varias técnicas de imágenes observando anomalías cerebrales difusas semejantes a las que presentan los bebés prematuros, estos autores concluyen que las CC se acompañan de un desarrollo anormal del cerebro que pudiera deberse a cambios en el flujo sanguíneo fetal debido al defecto cardíaco.

Al revisar la bibliografía no encontramos trabajos en que se emplee el mapeo cerebral del EEG para estudiar los niños portadores de CC, por lo que consideramos que este es un aporte importante de este trabajo de tesis.

9. CONCLUSIONES GENERALES

9.1 Conclusiones

- La incidencia general encontrada de CC encontrada en este estudio fue semejante a la reportada en la literatura.
- La cardiopatía más frecuente fue la persistencia de conducto arterioso en el grupo general, así como en los recién nacidos de pretérmino y la comunicación interauricular en los recién nacidos de término.
- La asociación con malformaciones extracardiacas fue importantemente más alta que la reportada en la literatura.
- La letalidad (mortalidad específica) también fue alta y la supervivencia media de 437.92 días, con intervalos de confianza al 95% de 393.25 a 482.6 resultando influida por dos variables: 1) el nivel del hospital en que se atendieron los pacientes, comprobándose que la infraestructura y el personal especializado es determinante para la atención exitosa de estos pacientes y 2) la presencia de cianosis siendo este un resultado previsible pues estos pacientes padecen cardiopatías complejas y por lo tanto con pronóstico menos favorable que el resto de las cardiopatías.
- Los resultados del estudio de EEG tradicional y de QEEG sugieren fuertemente que las CC con una frecuencia importante se acompañan de alteraciones del SNC

9.2 Limitaciones

Idealmente debería estudiarse muestras suficientemente grandes de cada CC por separado, sin embargo tomaría años capturar una muestra con estas características.

Considerando que nuestro interés es conocer la posible afectación que las CC provoquen al SNC, los estudios de imágenes con RM y RMF hubieran complementado substancialmente este estudio permitiéndonos alcanzar conclusiones más precisas. Lamentablemente al momento de realizar este trabajo no contábamos con esta tecnología.

9.3 Recomendaciones

Es necesario continuar esta línea de trabajo enriqueciéndola con muestras mayores, análisis de imágenes del tipo de RM del SNC y determinación de saturación de oxígeno, así como estudiar los niños antes durante y después del tratamiento quirúrgico en los casos que lo requieran.

10. Referencias Bibliográficas

Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ. Pediatric Cardiology, 2nd Ed., 2000

Attie F, Calderón J, Sabal C, Buendía A. Cardiología Pediátrica, 2da edición. Ed. Panamericana, 2013.

Ayala Curiel J. Cardiología para pediatras de atención primaria. Rev. Pediatr Aten Primaria, 2009 (Supl. 17):S451-S456.

Balxante Z, Zarante I: Prevalencia de malformaciones cardiacas congénitas en 44,985 nacimientos en Colombia, Arch Cardiol Mex 2006;76:263-268.

Bhandari V, Zhou G, Bizzarro MJ, Buhimschi C, Hussain N, Gruen JR, et al. Genetic contribution to patent ductus arteriosus in the premature newborn. Pediatrics. 2009;123:669-73.

Borges Laffita M, Sanamé Columbié O, Hartmann Guilarte A, Terán Palermo S. Comportamiento de la mortalidad neonatal por cardiopatías congénitas en el Hospital General Docente de Baracoa, Guantánamo, Cuba. VI Congreso Virtual Hispano Americano de anatomía Patológica, marzo, 2004. Disponible en:

<http://conganat.uninet.edu/6CVHAP/autores/trabajos/T129/index.html#arriba>

Buendía Hernández A. Estado actual del manejo del niño con cardiopatía congénita. Arch Cardiol Mex. 2001;71:S32-S35.

Capozzi G, Caputo S, Pizzuti R, Martina L, Santoro M, Sarubbi B et al: Congenital heart disease in live-born children: incidence, distribution, and yearly changes in the Campania Region. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2008;9:368-374.

Díaz Góngora GF, Carrillo Ángel G, Sandoval Reyes N. Cardiología Pediátrica. Ed. McGraw-Hill, 2003.

Dilber D, Malcic I: Spectrum of congenital heart defects in Croatia. Eur J Pediatr 2010;169:543-50.

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 on line agosto 24 2010. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2938447/?tool=pmcentrez>

Elejalde RB, De Elejalde MM. Cardiogenética. En: Cardiología Pediátrica, eds. Góngora GD, Sandoval RN. Editorial McGraw Hill, 2000.

Fernández T, Harmony T, Silva J, Galán L, Díaz-Comas L, Bosch J, Rodríguez M, Fernández-Bouzas A, Yáñez G, Otero G, Marosi E. Relationship of specific EEG frequencies at specific brain areas with performance. Neuroreport 1998;16:3681-3687.

Fernández-Bouzas A, **Harmony T**, Galán L, Marosi E, Fernández T, Reyes A, Silva J, Rodríguez M, Bernal J, Alonso M. Comparison of Z and multivariate statistical brain electromagnetic maps for the localization of brain lesions. Electroenceph Clin Neurophysiol 1995;95:372-380

Galli K, Kimmerman RA, Jarvik GP, Wernovsky G, Kuypers MK, Clancy RR, Montenegro LM, Mahle WT, Newman MF, Saunders AM, Nicolson SC, Spray TL, Gaynor JW. Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:692-704.

Gaynor JW, Wernovsky G, Jarvik GP, Bernbaum J, Gerdes M, Zackai E, Nord AS, Clancy RR, Nicolson SC, Spray TL. Patient characteristics are important determinants of neurodevelopmental outcome at one year of age after neonatal and infant cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1344-1353.

Godfrey M, Schimmel M, Hammerman C, Farber B, Glaser J, Nir A. The incidence of congenital heart defects in very low birth weight and extremely low birth weight infants, *Isr med Assoc J*. 2010;12: 36-38

González-Cordero L; Salazar- Brenes L; Salazar- Vargas C: Cardiopatías congénitas en el Hospital México. *Rev. Med Costa Rica Centroam*, 2000; 57:47-57

Gloor P. Hans Berger and the discovery of the electroencephalogram. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1969; 28: 1-36.

Guerchicoff M, Marantz P, Infante J, Villa A, Gutiérrez A, Montero G, et al. Evaluación del impacto del diagnóstico precoz de las cardiopatías congénitas. *Archivos argentinos de Pediatría* 2004;102:445-450.

Hammami O, Ben Salem K, Boujeema Z, Chebbi Y, Aoun S, Abdid F et al: Epidemiologic and clinical features of congenital heart diseases in children at the Bizerta Hospital Tunis Med 2007;85:829-833

Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. Journal of American College of Cardiology 2002;39:1890-1900.

John ER, Karmel BZ, Corning WC, Easton P, Brown D, Ahn H, John M, Harmony T, Pritchep L, Toro A, Gerson I, Bartlett F, Thatcher F, Kaye H, Valdes P, Schwartz E. Neurometrics. Science 1997;196:1393-1410.

Kapoor R, Gupta S: Prevalence of congenital heart disease, Kanpur, India. Indian Pediatr 2008;45:309-311.

Kohner EM, Allen EM, Saunders KB. Electroencephalogram and retinal vessels in congenital cyanotic heart disease before and after surgery. Brit Med J 1967;4:207-210.

Lage K, Greenway SC, Rosenfeld JA, Wakimoto H, Gorham JM, Segre AV, et al. Genetic and environmental risk factors in congenital heart disease functionally converge in protein networks driving heart development. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109:14035-14040.

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

Limperopoulos C, Majnemer A, Rosenblatt B, Shevell MI, Rohlicek C, Tchervenkov C, Gottesman R. Association between electroencephalographic findings and neurologic status in infants with congenital heart defects. *J Child Neurol* 2001;16:471-476.

Martínez-Olorón P, Romero-Ibarra C, Alzina de Aguilar V: Incidencia de las cardiopatías congénitas en Navarra 1989-1998, *Rev Esp Cardiol* 2005;58:1428-1434.

McQuillen PS, Miller SP. Congenital heart disease and brain development. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009;1184:68-86.

Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, Xu D, Glidden DV, Charlton N, Karl T, Azakie A, Ferriero DM, Barkovich AJ, Vigneron DB. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1928-1938.

Moorman AFM, Christoffels VM. Cardiac chamber formation: development, genes and evolution. *Physiol Rev* 2003, 83:1223-1267.

Nazer H Julio, Aravena C Teresa, Cifuentes O Lucía. Malformaciones congénitas en Chile: Un problema emergente (período 1995-1999). *Rev. méd. Chile* [revista en la Internet]. 2001;129: 895-904. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872001000800008&lng=es. doi: 10.4067/S0034-98872001000800008. [consultado 2013 Abril 09]

Niedermeyer E, López Da Silva J. *Electroencephalography basic principles clinical applications and related fields*. Ed. Urban and Schwzenberg, Baltimore, Munich 1991.

Ochoa Torres M.A., Hernández Herrera J.A., Hernández G.J Diagnóstico prenatal de cardiopatía fetal: Ginecol Obstet Mex 2007;75:509-514.

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

Ramos-Arguelles F, Morales G, Egozcue S, Pabón RM, Alonso MT. Técnicas básicas de electroencefalografía: principios y aplicaciones clínicas. Anales Sis San Navarra 2009;32, suppl 3:69-82.

Sadler TW. Langman's Medical Embryology (11th Edition). Ed. Lippincott Williams Wilkins, 2009.

Salas AM; Macías Parra M, Peñaloza Munguía JL, Armas Ruiz FA. Guía para el Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría, 4ta Edición. Ed. Elsevier, 2004.

Sarajuuri A, Jokinen E, Puosi R, Eronen M, Mildh L, Mattila I, Valanne L, Lönnqvist T. Neurodevelopmental and neuroradiologic outcomes in patients with univentricular heart aged 5 to 7 years: Related risk factor analysis. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133:1524-1532.

Sarmiento-Portal Y, Navarro-Alvarez MD, Milán-Casanova RI, Vara-Cuesta O, Crespo-Campos A. Caracterización clínica y epidemiológica de las cardiopatías congénitas. Rev de Ciencias Médicas 2013;17:46-57.

Sipek A, Gregor V, Sipek A Jr. Incidence of congenital heart defects in the Czech Republic-

current data. *Cska Gynekol.* 2010;75 :221-42.

Speckmann EJ, Elger CE, Gorji A. Neurophysiologic Basis of EEG and DC Potentials. En *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 6th Edition. Ed. Schomer DL y Lops da Silva F. Editorial Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

Stephens SS, Igfusson G. Congenital heart defects in Iceland 1900-1999. *Cardiol young* 2004;88:281-287.

Tejeiro J. *Electroencefalografía clínica básica*. Viguera Editores, S.L., 2005.

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.

Van Lieshout HB, Jacobs JW, Rotteveel JJ, Geven W, v't Hof M. The prognostic value of the EEG in asphyxiated newborns. *Acta Neurol Scand.* 1995;91:203-207.

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

Wren C, O'Sullivan JJ. Survival with congenital heart disease and need for follow-up in adult life. *Heart* 2001;85:438-443.

11. ANEXOS

11.1 Anexo 1a: Consentimiento informado



Universidad Autónoma del Estado de México
UAEMex ***Facultad de Medicina***

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Título del estudio: ESTUDIO DE INCIDENCIA, MORTALIDAD Y ELECTROENCEFALOGRÁFICO EN NIÑOS PORTADORES DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS CIANÓGENAS

Lugar donde se realizará el estudio: Hospital Perinatal Mónica Petrellini, Hospital para el Niño y Facultad de Medicina de la UAEMex.
Toluca, Estado de México.

Nombre del paciente: _____

Invitación. Por medio de la presente carta se le invita a usted como padre, madre o tutor legal del paciente a participar en este estudio de investigación biomédica. Para que usted pueda decidir si participa o no se le darán a conocer la justificación, los objetivos, los beneficios, los riesgos y los procedimientos técnicos. Por medio de este procedimiento usted estará plenamente informado y podrá decidir libremente si desea participar en el estudio o no. Como parte del proceso de consentimiento informado por favor siéntase en toda libertad de preguntar sobre todos los aspectos del estudio para aclarar sus dudas.

Después de haber sido informado verbalmente y por escrito usted puede decidir libremente si participa o no. Tenga en cuenta que si decide participar también puede retirarse del estudio en el momento en que lo decida sin que al respecto haya sanción o coerción alguna por parte de los conductores de este estudio. De igual manera se le entregarán los resultados de los estudios que se hayan realizado hasta ese momento sin costo alguno.

Usted no tiene que pagar nada por estos estudios ni por recibir los resultados, pues el procedimiento en su conjunto es totalmente gratuito.

Durante el transcurso del estudio puede solicitar cualquier información sobre el mismo al responsable.

Toda información obtenida del paciente se guardará en estricta anonimidad antes, durante y finalizado el estudio.

Su participación es estrictamente voluntaria y no implica pago o remuneración alguna.

Justificaciones del estudio. Las enfermedades del corazón son muy comunes al momento del nacimiento y pueden persistir por el resto de la vida del paciente. Algunas de ellas pueden resolverse de manera definitiva con ayuda médica, ya sea tratándose con medicamentos o con la ayuda de operaciones quirúrgicas. Otras de ellas desafortunadamente sólo pueden remediarse parcialmente con los tratamientos médicos pero mejoran mucho la calidad de vida del paciente. Por eso es muy importante que los niños con enfermedades cardiovasculares visiten regularmente a su médico.

Objetivo del estudio. Conjuntamente con el tratamiento de su médico el presente estudio quiere evaluar en su niño lo siguiente:

La maduración cerebral: Debido a que el cerebro es uno de los órganos con mayor demanda de oxígeno y de energía y que el corazón es el órgano que envía la sangre con oxígeno y nutrientes al cerebro, éste puede verse afectado en diversos grados. Queremos determinar si el patrón de actividad eléctrica del cerebro de su niño corresponde a la edad del paciente.

Procedimientos del estudio.

Maduración cerebral. En esta parte del estudio a su niño se le colocarán unos disco pequeños (electrodos) en la cabeza conectado a una computadora y a un equipo que detecta corrientes eléctricas muy pequeñas. Se le pedirá que desvelen a su pequeño la noche anterior y que al momento de llegar al laboratorio les den su leche para que se queden dormidos sobre las piernas de su mamá o su papá. Todo este procedimiento durará unos 30 a 40 min.

Beneficios del estudio. A usted como padre, madre o tutor legal del niño se le entregarán gratis los resultados de los estudios. En caso de observarse alguna afección adicional se le hará saber para que visite al médico especialista adecuado. Después de obtener los resultados de los estudios su médico le hará las recomendaciones necesarias para el cuidado de su niño.

Su colaboración en este estudio servirá para que la enfermedad cardiovascular congénita sea mejor comprendida y a partir de ello se diseñen mejores terapias.

Riesgos del estudio. Los procedimientos no conllevan riesgo alguno pues consisten solamente en la colocación de los electrodos. No habrá ningún malestar para el pequeño.

Yo, _____ siendo el padre, la madre o tutor legal he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas y dudas han sido respondidas satisfactoriamente. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos del presente estudio pueden ser publicados o difundidos exclusivamente con fines científicos. Convengo en participar libremente en este estudio de investigación biomédica y al mismo tiempo recibo una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del padre, madre o tutor

Fecha

Testigo 1

Fecha

Testigo 2

Fecha

Firma del investigador

Fecha

11.2 Anexo 1b: Revocación del consentimiento informado.



Universidad Autónoma del Estado de México
UAEMex ***Facultad de Medicina***

HOJA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ siendo el padre o tutor legal he decidido retirarme del presente estudio por las siguientes razones [OPCIONAL]:

Firma del padre o tutor

Fecha

Testigo 1

Fecha

Testigo 2

Fecha

Firma del investigador

Fecha

11.3 Anexo 2a: Asentimiento informado para menores de edad.



Universidad Autónoma del Estado de México
UAEMex **Facultad de Medicina**

ASENTIMIENTO INFORMADO DE MENORES DE EDAD PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA (edades 8 – 16 años)

Yo _____, de edad _____ y de acuerdo con mis padres/tutor legal (indicar por favor)

_____ asiento en ser incluido como sujeto de estudio en el proyecto de investigación biomédica:

“ESTUDIO DE INCIDENCIA, MORTALIDAD Y ELECTROENCEFALOGRAFICO EN NIÑOS PORTADORES DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS CIANÓGENAS.”

Después de que se me explicó y entendí la información acerca de este proyecto de investigación y acerca de los riesgos y beneficios, directos e indirectos, de mi colaboración he entendido que:

- No habrá consecuencias adversas u hostiles para mí o mis padres/tutor legal en caso de que no acepte la invitación a participar.
- Puedo abandonar el estudio en cualquier momento si no quiero continuar informando de las razones de mi decisión.
- No pagaré ningún gasto por los estudios ni recibiré pago en ninguna forma por mi colaboración en el estudio.
- Mi información y datos personales serán mantenidos en estricta anonimidad.
- El estudio no interferirá con el tratamiento médico/clínico que actualmente estoy recibiendo.
- En caso de que se encuentre alguna condición médica no relacionada con este estudio será remitido al especialista médico necesario para tratamiento.
- Puedo hacer preguntas relacionadas al estudio en cualquier momento al investigador a cargo.
- Si es necesario seré informado de que mi participación ya no es necesaria.

Lugar y fecha: _____

Nombre y firma del niño:

Nombre y firma del padre/ tutor legal:

Investigador que provee la información. Nombre y firma:

TESTIGO 1 (fecha): _____ Nombre y firma:

TESTIGO 2 (fecha): _____ Nombre y firma:

11.4 Anexo 2b: Revocación de asentimiento informado para menores de edad.



Universidad Autónoma del Estado de México

UAEM

Facultad de Medicina

CARTA DE REVOCACIÓN DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ como sujeto de estudio del proyecto de investigación biomédica he decidido retirarme por las siguientes razones [OPCIONAL]:

Firma del niño

Fecha

Firma del padre/tutor legal

Fecha

Testigo 1

Fecha

Testigo 2

Fecha

Firma del investigador

Fecha