

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

Correlación de estudios de neuroimagen y video
electroencefalograma con semiología ictal en
pacientes con diagnóstico de crisis convulsivas
neonatales en el Hospital Infantil de México
Federico Gómez.

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:**

NEUROLOGÍA PEDIATRICA

PRESENTA:

DRA. IRIS LORENA ROMERO BELLO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ MARIEL PÉREZ

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. MARIEL PIZARRO CASTELLANOS



MÉXICO, D.F, Febrero del 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

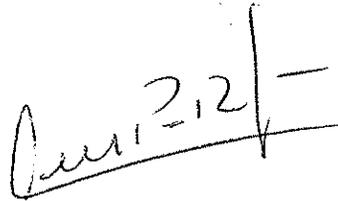
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO

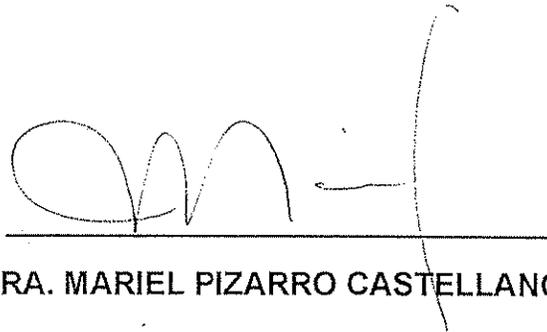
Jefe del Departamento de Enseñanza
Hospital Infantil Federico Gómez



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'José Mariel Pérez', written over a horizontal line.

DR. JOSÉ MARIEL PÉREZ

Director de Tesis
Neurología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Mariel Pizarro Castellanos', written over a horizontal line.

DRA. MARIEL PIZARRO CASTELLANOS

Asesor Metodológico de Tesis
Neurología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

AGRADECIMIENTOS:

A Mariano Reyes, por ser mi compañero de vida, de viaje; por estar en los momentos más felices y divertidos de mi vida, por creer en mí en los momentos más difíciles y por enseñarme que lo único que necesitamos es amor.

A Nínive Bello Iijima, mi mamá por siempre darme el consejo indicado en el momento necesario, pero sobre todo por estar ahí desde que dije por primera vez que quería ser doctora e impulsarme a seguir siempre más allá.

A Hugo Chan, mi hermano, que no por ser el más pequeño es el menos valiente, por enseñarme que la vida tiene muchas tonalidades y que la debemos de disfrutar siempre.

A mis profesores y profesora de Neurología que aunque ellos no se den cuenta han sembrado una semilla en mí la cual he seguido cultivando con su ejemplo.

A cada uno de los niños que me he topado aquí, porque ellos son la causa principal por la que amo a mi profesión y me han enseñado a dar sin esperar nada a cambio.

Y por último pero no por eso son menos importantes a los excelentes amigos que he hecho en estos 2 años, que me han hecho llorar de la risa, me han acompañado en las guardias, clases, regaños y me han dado su ejemplo.

Índice:

1. Antecedentes.....	5
2. Marco teórico	5
2.1 Manifestaciones clínicas:	6
2.2 Etiología.....	6
2.2 Epidemiología.....	7
2.3 Diagnóstico diferencial	7
2.4 Estudios de abordaje	7
2.5 Pronóstico y complicaciones	8
2.6 Tratamiento	8
3. Planteamiento del problema	9
4. Justificación.....	9
5. Objetivos.....	10
6. Hipótesis	10
7. Métodos.....	10
7.1 Diseño del estudio:.....	10
7.2 Metodología.....	10
8. Plan de análisis estadístico	11
9. Descripción de las variables:.....	11
10. Consideraciones ética y bioseguridad	14
11. Resultados.	14
12. Discusión.	16
13. Conclusiones.	17
14. Cronograma de actividades:	18
15. Bibliografía:.....	18
16. Limitaciones del estudio.	19
17. Anexos.....	20

1. Antecedentes

En el Hospital Infantil de México se han realizado estudios acerca de convulsiones neonatales, en 1999 se realizó una revisión de 105 expedientes, de los cuales se reportan que la presentación por género fue 69% masculino, edad promedio de inicio de sintomatología fue 9 días, con los datos clínicos encontrados durante la etapa neonatal fueron una calificación Apgar al minuto de mayor de 5 en el 75% de los pacientes, además que en el 85.7% de los pacientes se pudo identificar una causa de las crisis convulsivas, de las cuales en un 35% se identificó EHI, las causas infecciosas solo se identificaron en el 4.8% de los pacientes y la presencia de hipoglicemia en el 25.7% de los pacientes. El electroencefalograma (EEG) se realizó al 72% de los pacientes, de los cuales el 0.25% se reportó como normal. (Reyes JC, 1999).

En 2011 se realizó un estudio descriptivo, en Australia para clasificar la semiología clínica en las crisis epilépticas neonatales, donde se realizó de forma retrospectiva un análisis de las características clínicas en el video EEG en pacientes con crisis convulsivas. Se tomaron 647 EEG en un periodo de tiempo de 4 años, donde 61 crisis clínicas fueron observadas en 24 neonatos, 12 de ellos presentaron crisis electroencefalográficas aunadas a crisis electroclínicas. Teniendo un peso promedio de 3,192 gr y una media de edad gestacional de 39 semanas. Los estudios de neuroimagen estuvieron disponibles en 23 niños, en su mayoría RM, siendo normal en el 35% de los pacientes. (Nagarajan L, 2011).

En otro estudio realizado en 2005, donde se analizaron 51 casos de neonatos, de los cuales 9 presentaron crisis electroencefalográficas, solamente 3 presentaron crisis clínicas sin asociación electroencefalográfica, el 34% de los pacientes presentaron manifestaciones clínicas evidentes en el momento de la realización del video EEG, el sobre diagnóstico ocurrió de forma frecuente. De los 177 pacientes donde se sospechó la presencia de crisis epiléptica, solo el 27% tuvo correlación electroencefalográfica. Solamente el 9% de las crisis electroencefalográficas fueron acompañadas con manifestaciones clínicas. (Murray DM, 2008)

En un estudio realizado en Cochrane en 2004 se analizaron los diferentes anticonvulsivantes en neonatos, se buscaron estudios aleatorizados, controlados, y se menciona el estudio realizado en 1999 por Painter, que demostró que tanto fenobarbital como fenitoína tienen la misma efectividad para controlar crisis epilépticas neonatales; en menos del 50% de los pacientes. Boylan en 2004 mencionó midazolam y lidocaína como agentes de segunda línea posterior al fracaso de respuesta al manejo inicial con fenobarbital.

2. Marco teórico

Las crisis epilépticas neonatales ocurren desde el nacimiento, hasta el término del periodo neonatal. Éste periodo es el más vulnerable dentro de los demás periodos de la vida para el desarrollo de crisis epilépticas, particularmente en los primeros dos días de vida. (Panayiotopoulos 2010). Se manifiestan por una alteración en la función neurológica ya sea motora, de la conducta, autonómica o por una combinación de ellas. (J. Campistol, 2008). Todo ello está en relación con el desarrollo anatómico, bioquímico y fisiológico del sistema nervioso central durante la época perinatal (Volpe JJ, 1995). Pueden ser eventos que pueden

durar solamente días, pero en algunas ocasiones pueden significar un mal funcionamiento o daño del cerebro inmaduro y constituye una emergencia neurológica que demanda un diagnóstico y tratamiento urgente. (Panayiotopoulos 2010).

La mayoría de las crisis neonatales son agudas (provocadas, ocasionales o reactivas), las crisis sintomáticas son causadas por una enfermedad aguda como encefalopatía hipóxico isquémica, infarto o infección. Las crisis son el signo más común e importante de encefalopatía neonatal aguda, son el mayor riesgo de muerte o consecutivamente causa de incapacidad y pueden contribuir por si mismas un neurodesarrollo adverso. La Liga Internacional contra la Epilepsia, (*ILAE por sus siglas en inglés*) (1989) clasifica las crisis neonatales dentro de los síndromes electroclínicos y otras epilepsias, dentro de los síndromes electroclínicos organizados por edad de inicio en el Periodo Neonatal y dentro de esta clasificación se mencionan la Epilepsia Neonatal Familiar Benigna, Encefalopatía Mioclónica Temprana, Síndrome de Ohtahara. Además se encuentran las Epilepsias específicas sintomáticas (representadas por las epilepsias de los errores del metabolismo, malformaciones del SNC, hemorragias y accidentes vasculares cerebrales (Levene MI, 1986)

2.1 Manifestaciones clínicas:

Las crisis neonatales son eventos paroxísticos, repetitivos y estereotipados. Son clínicamente sutiles y difíciles de distinguir del comportamiento normal de los periodos interictales o de los fenómenos fisiológicos. No existe periodo post ictal reconocible. Las crisis tónico clónico generalizadas son excepcionales y pueden no ocurrir. (Panayiotopoulos 2010).

Volpe propuso una clasificación de las formas clínicas de presentación de las crisis neonatales que ha sido ampliamente aceptada y las divide en convulsiones: (Volpe JJ, 1995).

- -Sutiles
- -Tónicas
- -Clónicas
- -Mioclónicas
- -Comportamientos repetitivos no paroxísticos.

En otra propuesta realizada por Mizrahi pueden ser clasificadas como: (Mizrahi EM, 1999.)

- -Clónicas focales
- -Tónicas focales
- -Tónicas generalizadas
- -Mioclónicas
- -Espasmos
- -Automatismos motores

2.2 Etiología

La etiología de las crisis neonatales es diversa, las causas severas son las que predominan, en la mayoría de los casos los neonatos pueden presentar combinaciones diferentes de alteraciones neurológicas.

La causa que es más frecuente en alrededor del 80% de los casos es la encefalopatía hipóxico isquémica, también se documenta daño al sistema nervioso central secundario a alteraciones en el periodo prenatal, así como disgenesias cerebrales, la hemorragia intracraneana, infarto, isquemia e infecciones perinatales también son causas reconocidas. Las alteraciones metabólicas (electrolíticas y anormalidades en la glucosa) aún siguen siendo

causas comunes. Otras causas menos frecuentes se encuentran los errores innatos del metabolismo, iatrogénicas o bien por el consumo de drogas durante la gestación.

2.2 Epidemiología

Las crisis convulsivas en el periodo neonatal ocurren de forma más frecuente que en cualquier otro periodo de la vida. Se reportan incidencias entre 1-4 por cada 1,000 recién nacidos. Se encuentran relacionadas con mortalidad y morbilidad elevada, el pronóstico va a depender más en la etiología adyacente más que en la edad gestacional. (Scher 1993) Su morbilidad se manifiesta como parálisis cerebral, epilepsia o bien déficit neurológico funcional a largo plazo, alteraciones en la memoria, comportamiento o cognición, debidos a alteración en la comunicación neuronal y cambios en la composición de los receptores y de las estructuras dendríticas. (Tekgul H. 2006)

2.3 Diagnóstico diferencial

Las convulsiones en el periodo neonatal pueden tener diversas expresiones ya sean de forma autonómica, motora, de la conducta o bien una combinación de ellas, no siempre es fácil identificarlas y pueden pasar desapercibidas especialmente en los recién nacidos pretérmino. (J. Campistol 2006).

Su reconocimiento puede ser difícil, para distinguir entre los comportamientos normales y anormales entre los neonatos de término y pretérmino.

Como regla, cualquier movimiento sospechoso, repetitivo o estereotipado, debe ser considerado como posible crisis epiléptica, requiriendo confirmación con un video EEG. (Panayiatopoulos, 2010)

Dentro de los movimientos que pueden presentar que pueden ser confundidos como crisis epilépticas se encuentran los comportamientos normales como estiramiento, succión y movimientos espontáneos de las extremidades también pueden ocurrir mioclonías intensas durante la fase MOR de sueño, el temblor es otro movimiento que se puede confundir fácilmente con crisis, sin embargo éste se presenta de forma simétrica y afecta las 4 extremidades y remite cuando la extremidad se detiene o se reposiciona. (Panayiatopoulos, 2010)

Existen otros movimientos que se pueden confundir como los comportamientos anormales, donde se encuentran englobados los movimientos orales-bucal-linguales repetitivos, las mioclonías benignas del sueño, la hiperplexia; así como alteraciones de los signos vitales, que pueden ser periódicas sin tener que estar relacionadas con un origen neurológico. (Vigevano F, 2006)

2.4 Estudios de abordaje

Dentro de los estudios de abordaje más utilizados se encuentra el EEG, así como diversos estudios de neuroimagen como lo son el ultrasonido transfontanelar (USG TF), la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y la Resonancia Magnética (RM).

EEG

Es uno de los métodos diagnósticos más útiles. Solamente el 10% de los neonatos con sospecha de crisis tiene una confirmación electroencefalográfica, los movimientos clónicos son los que tienen mayor correlación hasta en un 44%. (Mizrahi EM, 1999.)

Se encuentra descrito que ciertos patrones en el EEG inter ictal tienen significancia diagnóstica (Mizrahi EM,1999.):

- Inactividad electrocerebral, o EEG plano o casi plano de un cerebro con daño severo.
- Patrón brote supresión de las encefalopatías epilépticas neonatales.
- El patrón *theta pointu alternant* de las convulsiones benignas del periodo neonatal.
- Ondas agudas u ondas lentas persistentemente focalizadas, en lesiones específicas.
- Patrón focal o multifocal, casi periódico en los pacientes con encefalitis por herpes simple.
- Complejos periodicos de la encefalopatía por glicina.
- Anormalidades inter hemisféricas o intra hemisféricas.

Además se encuentran patrones ictales, que se expresan como paroxismos de ondas repetitivas beta, alfa, theta o delta, o bien una mezcla de cualquiera de ellas, que pueden acelerar o desacelerar la velocidad. Los patrones pueden ser sincrónicos o asincrónicos, focales o multifocales y muy rara vez generalizadas. Éstas pueden cambiar de frecuencia, amplitud y morfología en el curso de la misma crisis subsecuente. (Panayiatopoulos, 2010)

NEUROIMAGEN

Se pueden utilizar ultrasonido transfontanelar, tomografía de cráneo y preferentemente resonancia magnética. Son utilizadas para detectar anomalías estructurales, malformaciones del desarrollo de la corteza, hemorragia intracranial, hidrocefalia e infarto cerebral. (Johnston JM, 2008.)

-*Ultrasonido transfontanelar*: es el estudio más usado en neonatos pretérmino, se limita por la resolución y el tipo de lesiones que puede identificar.

- *TAC*: pueden servir para diagnosticar oportunamente la presencia de hemorragia, infartos, malformaciones y alteraciones en el sistema ventricular. Tiene baja sensibilidad a malformaciones pequeñas del desarrollo de la corteza.

- *RM*: depende de la edad del paciente, usualmente las imágenes en T2 sirven para los neonatos menores de 6 meses y las imágenes en T1 sirven para la evaluación de la maduración del SNC.

2.5 Pronóstico y complicaciones

El pronóstico depende de la patología adyacente, la mortalidad puede ir desde el 15% hasta el 40% en países en vías de desarrollo. La morbilidad va hasta un 30% en países desarrollados, la mitad los neonatos con crisis epilépticas, pueden alcanzar un estado prácticamente de normalidad pero un tercio de los sobrevivientes presentarán epilepsia. (Garcias Da Silva LF, 2004)

Se ha comprobado que la asociación de crisis electroclínicas con lesiones cerebrales demostradas por ECO-TC-RM craneal conduce al éxito o da lugar a secuelas graves en el 75% de los recién nacidos, mientras que las CN con un mejor pronóstico son las debidas a una hemorragia subaracnoidea o a hipocalcemia. (Campistol J 1994)

2.6 Tratamiento

Las crisis epilépticas neonatales pueden causar lesión y exacerbar daño cerebral adyacente. (Wirrell EC, 2001) Por lo tanto es necesario administrar tratamiento inmediato y oportuno para evitar esta situación, sin embargo los estudios que se han realizado en animales así como los estudios de seguimiento a largo plazo indican que puede haber afección tanto en el desarrollo del sistema nervioso central, así como alteraciones en el aprendizaje y la cognición. (Bartha AI, 2007).

El fenobarbital es el fármaco más utilizado de primera línea, en un estudio realizado en San Francisco, en cinco de las unidades de cuidados intensivos neonatales entre el periodo 2000 a 2003 en 480 neonatos, mencionan que los fármacos más usados en orden de frecuencia son fenobarbital, lorazepam, fenitoína y otros (diazepam, clonazepam, valproato y piridoxina). El fármaco que se eligió más posterior a falla de medicamento de primera línea fue el lorazepam, seguido por fenitoína y fenobarbital.

Se han realizado varios estudios para comparar la eficacia entre fenobarbital y fenitoína, los cuales en su mayoría han llegado a la conclusión que son igualmente efectivos. Otros fármacos más nuevos como levetiracetam o topiramato aún no han sido aceptados para su uso en neonatos, sin embargo encuestas realizadas a neurólogos pediatras en Estados Unidos, arrojan resultados que apoyan su uso. (Silverstein, 2008)

3. Planteamiento del problema

Las convulsiones neonatales se encuentran relacionadas directamente como una expresión clínica de la disfunción del sistema nervioso central, pueden tener diferentes tipos de expresión clínica y correlación electroencefalográfica, incluso pueden pasar desapercibidas, ya que a diferencia de niños mayores, no presentan patrones bien definidos. El riesgo de que dichos neonatos desarrollen epilepsia es de aproximadamente 15%, lo que pone en tela de juicio la administración de fármacos antiepilépticos de forma profiláctica. En la actualidad con la mejoría de las técnicas de neuroimagen (USG TF, TAC o RM) se ha podido comprobar la asociación de crisis electroclínicas con lesiones cerebrales demostrables, sin embargo se ha encontrado en la literatura un factor de mal pronóstico para secuelas neurológicas hasta en un 75% de los pacientes que se encuentran dichos hallazgos, teniendo mejor pronóstico las crisis neonatales sintomáticas como las causadas por desórdenes metabólicos o bien por hemorragias intracraneales. Con lo se que consideró la siguiente **pregunta de investigación:**

¿Cuál es la correlación de estudios de neuroimagen y video electroencefalograma con semiología ictal en pacientes con diagnóstico de crisis epilépticas neonatales en el Hospital Infantil de México?

4. Justificación

El diagnóstico y el manejo de las crisis epilépticas neonatales es todo un reto para el médico clínico porque en su mayoría pueden pasar desapercibidas, cuando no es así, son uno de los signos más comunes e importantes asociados con la presencia de encefalopatía neonatal aguda; además de que se encuentran relacionadas directamente con diversas comorbilidades como: hemorragias (interventricular, intracerebral, subaracnoidea, infartos arteriales o venosos), eventos hipóxico-isquémicos, traumatismos, infecciones tanto intra uterinas como post natales, causas metabólicas (hipoglicemia, alteraciones electrolíticas) así como malformaciones del desarrollo del sistema nervioso central. Por lo que es de suma importancia realizar un diagnóstico oportuno de dichas crisis y su etiología para mejorar el pronóstico y evitar las secuelas que estas ocasionan en el neurodesarrollo.

5. Objetivos

General:

Describir la correlación de estudios de neuroimagen y video electroencefalograma con semiología ictal en pacientes con diagnóstico de crisis epilépticas neonatales en el Hospital Infantil de México.

Específicos:

Conocer con la frecuencia de edad y su correlación con crisis epilépticas neonatales.

Asociar las causas principales asociadas a la presencia de crisis epilépticas neonatales.

Calcular la especificidad y sensibilidad de los estudios de neuroimagen y su correlación clínica.

Identificar y evaluar la terapéutica más empleada y su eficacia en pacientes con crisis epilépticas neonatales.

6. Hipótesis

Por ser un estudio descriptivo no se plantea hipótesis

7. Métodos

7.1 Diseño del estudio:

Estudio descriptivo observacional

<i>Tipo de investigación:</i>	Observacional
<i>Tipo de diseño:</i>	Descriptivo
<i>Método de observación:</i>	Retrospectivo
<i>Tipo de análisis:</i>	Analítico
<i>Temporalidad:</i>	Longitudinal

7.2 Metodología

- **Sitio:**

El estudio se llevará a cabo en el departamento de Neurología ubicado en el 3er piso del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

- **Período:**

Pacientes diagnosticados entre 1º de Enero 2010 al 31º Diciembre 2012

- **Población:**

Todos los pacientes hospitalizados en el servicio de Neonatología en el HIMFG con diagnóstico de crisis epilépticas neonatales.

- **Unidades de observación:**

Pacientes con diagnóstico de crisis epilépticas neonatales.

- **Tamaño de la muestra:**

Por ser un hospital de referencia el tamaño de muestra no será calculado y se tomará por conveniencia.

- **Criterios de Selección:**

- ✓ Criterios de inclusión:

- Pacientes hospitalizados de 0 a 30 días de vida extrauterina con diagnóstico de crisis epilépticas neonatales
- Ambos géneros
- Pacientes con expediente radiológico y neurofisiológico físicamente presente.

- × Criterios de exclusión:
 - Pacientes hospitalizados de 0 a 30 días de vida extrauterina con diagnóstico de crisis epilépticas neonatales que no cuenten con expediente completo.

8. Plan de análisis estadístico

Se realizó inicialmente estadística descriptiva incluyendo medidas de tendencia central y dispersión con la finalidad de observar el comportamiento de los datos, que se presentó en gráficos y tablas; así mismo, y en relación al tamaño de la muestra se utilizó X^2 para buscar asociaciones entre la semiología ictal y los hallazgos de neuroimagen.

9. Descripción de las variables:

Edad:

Definición conceptual: Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento.

Definición operacional: Tiempo en años que el paciente ha vivido desde su nacimiento, según sea referido por el mismo o el familiar responsable del mismo.

Escala de medición: Cuantitativa, Continua, de Razón.

Indicador: Edad en días.

Género:

Definición conceptual: Conjunto de características somáticas, morfológicas, funcionales y psíquicas que distinguen. Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres.

Definición operacional: Género masculino o femenino de cada paciente aparente o referido por el padre o tutor.

Escala de medición: Cualitativa, Nominal, Dicotómica.

Indicador: 0- Masculino, 1- Femenino

Tratamiento farmacológico:

Definición conceptual: Tratamiento con cualquier sustancia, diferente de los alimentos, que se usa para prevenir, diagnosticar, tratar o aliviar los síntomas de una enfermedad o un estado anormal.

Definición operacional: Tratamiento antiepiléptico reportado en el expediente clínico.

Escala de medición: Cualitativa, Nominal, Dicotómica.

Indicador: Con tratamiento farmacológico y sin tratamiento farmacológico.

EEG

Definición conceptual: Es un estudio de la función cerebral que recoge la actividad eléctrica del cerebro, en situación basal y con métodos de activación como la hiperventilación y la fotoestimulación.

Definición operacional: Estudio electroencefalográfico reportado en el expediente clínico.

Escala de medición: Cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador: Normal, anormal (se incluyen en esta categoría: actividad epiléptica y disfunción)

USG TF:

Definición conceptual: Es el método diagnóstico que emplea ondas acústicas o sonoras cuya frecuencia están por encima del espectro auditivo del oído humano, para crear imágenes bidimensionales o tridimensionales. Estas ondas sonoras de alta frecuencia se transmiten hacia el área del cuerpo bajo estudio, y se recibe su eco.

Definición operacional: Estudio de neuroimagen reportado en el expediente clínico.

Escala de medición: Cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador: Con hemorragia interventricular y sin hemorragia interventricular.

Tomografía Axial Computarizada:

Definición conceptual: Es un procedimiento de diagnóstico médico que utiliza rayos X con un sistema informático que procesa las imágenes y que permite obtener imágenes radiográficas en secciones progresivas de la zona del organismos estudiada, y si es necesario, imágenes tridimensionales de los órganos o estructuras orgánicas.

Definición operacional: Estudio de neuroimagen reportado en el expediente clínico.

Escala de medición: Cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador: Normal, anormal.

Resonancia Magnética Nuclear:

Definición conceptual: Técnica de diagnóstico por imagen que se basa en enviar ondas de radio que interacciona con los átomos del cuerpo mientras están sometidos a un potente imán que rodea al cuerpo.

Definición operacional: Obtención de imágenes radiológicas del encéfalo, reportadas en el expediente.

Escala de medición: Cualitativo, nominal, dicotómico.

Indicador: Normal, anormal.

Hipoglucemia:

Definición conceptual: Se caracteriza por el descenso de los niveles de glucosa en sangre por debajo de 40 mg/dL a cualquier edad.

Definición operacional: Obtención de resultados de glicemias reportados en el expediente clínico.

Escala de medición: Cualitativo, nominal, dicotómico.

Indicador: Presente o ausente.

Trastorno electrolítico:

Definición conceptual: Alteración del contenido de electrolitos a nivel corporal.

Definición operacional: Obtención de resultados de análisis de laboratorio reportados en el expediente.

Escala de medición: Cualitativo, nominal, dicotómico.

Indicador: Presente, ausente.

Disgenesia cerebral:

Definición conceptual: Malformaciones en el desarrollo del sistema nervioso central.

Definición operacional: Obtención de resultados de estudios de neuroimagen reportados en el expediente clínico.

Escala de medición: Cualitativo, nominal, dicotómico.

Indicador: Presente o ausente.

Antecedente de asfixia perinatal:

Definición conceptual: Es un síndrome caracterizado por la suspensión o grave disminución del intercambio gaseoso a nivel de la placenta o de los pulmones, que resulta en hipoxemia, hipercapnia e hipoxia tisular con acidosis metabólica.

Definición operacional: Obtención de datos de la historia clínica dentro del expediente.

Escala de medición: Cualitativo, nominal, dicotómico.

Indicador: Presente o ausente.

Antecedente materno de consumo de drogas:

Definición conceptual: Es una expresión que encierra conductas que van desde el uso ocasional de esa sustancia psicoactiva al uso compulsivo de la misma, pudiendo el sujeto tener o no conductas asociadas con efectos adversos.

Definición operacional: Obtención de datos de la historia clínica perinatal dentro del expediente.

Escala de medición: Cualitativo, nominal, dicotómico.

Indicador: Presente o ausente.

Hemorragia Interventricular

Definición conceptual: Acumulación de sangre en el sistema ventricular; es la variedad más común de hemorragia intracraneal del Recién Nacido, característica del prematuro.

Definición operacional: Obtención de resultados en estudios de neuroimagen del expediente clínico.

Escala de medición: Cualitativo, nominal, dicotómico.

Indicador: Presente o ausente.

10. Consideraciones ética y bioseguridad

Este estudio de investigación está apegado a las normas de la declaración de Helsinki. La Norma Oficial Mexicana, la Ley General de Salud en materia de investigación ha dictaminado no realizar consentimiento informado en estudios en donde se requiera recolección de datos, ya que los datos que se recaben serán totalmente confidenciales y sin fines lucrativos. Por lo que este estudio, no requirió el empleo de dicho consentimiento.

11. Resultados.

1. Características de los pacientes

Se registraron un total de 19 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, en el período comprendido entre 1º de Enero 2010 al 31º Diciembre 2012. De éstos, no se demostró un predominio de sexo, encontrando 10 del sexo masculino (53%). En la Tabla 2 se muestran las características de la población estudiada. Aproximadamente la mitad de los pacientes (53%) de los pacientes presentó un proceso infeccioso asociado, mismos que se detallan en la Tabla 3, todos se presentaron al nacimiento.

1.2 Patologías asociadas

Se documentó que el 84% de los pacientes presentó patología asociada, entre ellas la más frecuente fue cardiopatía en un 21%, seguida por hiperbilirrubinemia en un 15.7%, se encontraron 2 síndromes genéticos: Síndrome de DiGeorge y Trisomía 21. Detallada en **Gráfica 1.**

Dentro de los 19 pacientes que se estudiaron, el 68% de ellos presentaron alguna alteración electrolítica, el 15% de éstos asociada a hipoglucemia. La remisión de dicho desequilibrio, provocó mejoría de crisis convulsivas. El porcentaje de los trastornos electrolíticos se encuentra detallado en la **Gráfica 2.**

1.3 Antecedentes heredofamiliares:

Dentro de los antecedentes heredofamiliares, se registraron patologías maternas en el 47% de los pacientes. La más frecuente fue madre adolescente, la cual se vio asociada a inadecuado control prenatal y complicaciones prenatales (amenaza de aborto, infecciones perinatales) lo cual confirió riesgo elevado para alteraciones hipóxicas. Mismas patologías maternas se detallan en la **Gráfica 3**.

2. Crisis epilépticas

De los estudios electroencefalográficos realizados, el 25% fue normal, en el 45% se *demonstró actividad epiléptica* (combinada o no con disfunción) y el 27% presentó un electroencefalograma anormal caracterizado exclusivamente por disfunción (definiendo disfunción como falta de integración de patrón electroencefalográfico neonatal). Dentro de los pacientes que se registró un EEG patológico, en 2 se encontró un patrón electroencefalográfico compatible con Síndrome de Ohtahara. Se encuentran detallados en **Gráfica 4**.

Las crisis epilépticas más frecuentes fueron las clónicas n= 8 (42%), seguidas en orden de frecuencia por tónicas n= 5 (26.3%), no especificadas y sutiles (De acuerdo a la clasificación de Volpe (Volpe JJ, 1995). En los dos pacientes que se registraron crisis no especificadas se logró demostrar actividad epiléptica en el EEG, sin embargo no se contaron con los datos clínicos suficientes dentro del expediente y no fue posible establecer una correlación por medio de videoEEG durante su estancia intrahospitalaria debido a la gravedad de su condición clínica. Se encuentra detallado en **Gráfica 5**.

3. Tratamiento farmacológico

El 68% (n=13) de los pacientes se encontraba bajo tratamiento con algún fármaco antiepiléptico (**Gráfica 6**), de éstos, el 76.9% recibieron monoterapia y el 23% politerapia, el esquema antiepiléptico más utilizado fue monoterapia con Fenobarbital en un 46% de los pacientes, sin embargo se encuentran registros de esquemas formados hasta por 3 fármacos antiepilépticos (levetiracetam, clobazam y fenitoína/ fenitoína, midazolam y ácido valpróico).

4. Estudios de imagen

Al 89% (n=17) de los pacientes se les realizó USG transfontanelar como parte de abordaje diagnóstico, de los cuales 24% se reportaron anormales, siendo la patología más frecuente las alteraciones en el sistema ventricular solamente en 1 paciente identificó una colección subdural y sangrado en matriz germinal. Detallado en **Gráfica 7**.

Se realizó TAC de cráneo al 32% de los pacientes (n=6) de los cuales se reportó patología en el 33% Detallado en **Gráfica 8**. Solamente en un paciente se documentó hemorragia subaracnoidea y en otro se documentaron lesiones hipóxicas; en el 33% se reportó aumento del espacio subaracnoideo.

Se realizó en el 37% (n=7) de los pacientes Resonancia Magnética de Encéfalo, de las cuales el 100% se reportaron patológicas, la alteración más frecuente fue la disgenesia del cuerpo calloso, solo en un estudio se reportó trastorno de la migración. Detallado en **Gráfica 9**.

5. *Correlación entre semiología ictal, hallazgos de imagen y patrón electroencefalográfico*

Del total de los pacientes (n=19), se refirieron crisis focales motoras en el 50% de los pacientes, de los cuales se corroboró actividad epiléptica focal en el 22% (n=2) y generalizada en 22% (n=2) P=0.59, de éstos mismos pacientes, se reportaron EEG normales en el 37.5% (n=3) y no se realizó EEG en 1 paciente de éstos; solo se corroboró lesión estructural por USG en uno de ellos (hemorragia y en estudio de control leucomalacia periventricular), sin embargo por Resonancia Magnética se corroboró la presencia de Disgenesia de cuerpo calloso en el 25% (n=2) de los pacientes y atrofia cortico subcortical en el 25% de éstos (p=0.004).

El 31% (n=6) de los pacientes que se reportaron con presencia de crisis generalizadas, de los cuales se corroboró actividad epiléptica generalizada en el 33% (n=2) los cuales se reportaron compatibles con Síndrome de Ohtahara; en éstos pacientes se reportaron USG transfontanelares normales y en ambos alteraciones en Resonancia Magnética (reportados con hiperintensidades en circunvoluciones hipocampales bilaterales y Disgenesia de cuerpo calloso en otro).

12. *Discusión.*

Las crisis neonatales son una expresión clínica de disfunción del sistema nervioso central. (Campistol J 2008) y se encuentran asociadas fuertemente a lesión estructural; si éste fuera el caso se encuentran relacionadas a un alto riesgo de secuelas neurológicas en las que se encuentran retraso en el desarrollo psicomotor, trastornos de lenguaje e incluso la evolución a epilepsia.

Sin embargo dichos eventos también pueden ser expresión clínica de ciertos procesos agudos como lo son los trastornos electrolíticos, hipoglucemia e infecciones, como fue corroborado en los pacientes analizados en este estudio. Donde el 53% de ellos presentó infección asociada (en su mayoría sepsis neonatal) y el 68% alteraciones electrolíticas.

La intervención temprana para identificar dichas causas e instalar el tratamiento de forma inmediata es indispensable para la mejoría del pronóstico neurológico del paciente. Ya que es un panorama diferente con respecto a la evolución hacia epilepsia de aquel paciente con lesión estructural identificable tanto por estudio de electrodiagnóstico como neuroimagenológico, en comparación con la evolución a la mejoría en dichos pacientes con crisis agudas sintomáticas limitadas tras la mejoría del desequilibrio que las esté provocando.

La información obtenida confirma que la presencia de crisis subclínicas en los neonatos, no queda esclarecida a pesar de la realización de video EEG, ya que en tan sólo el 44% de los pacientes se registró actividad epiléptica correlacionada con crisis clínicas.

Se han realizado estudios de correlación clínico-electro encefalográfica donde se han reportado manifestaciones clínicas entre el 15% - 34%. (Murray et al). Muy similar a los datos obtenidos en nuestra investigación.

La mayoría de las crisis clínicas documentadas fueron del tipo clónico focalizadas, de las cuales se demostró actividad epiléptica en el 22% de los pacientes.

Solamente en un paciente con crisis sutiles se corroboró actividad epiléptica (5.2%) dicha información no es similar a la literatura que se reporta dicha actividad en crisis sutiles hasta en un 23%. Sin embargo debemos de recordar que las crisis puramente clínicas pueden incluir varios fenómenos paroxísticos que no tienen correlación electroencefalográfica.

Las crisis con inicio motor evidente (tónicas o clónicas), iniciaron en su mayoría en la región frontal, similar a lo que se ha descrito en otras publicaciones por *Acharva y Nagarajan et al.*

Con respecto a la correlación clínica/imagenológica, se realizó Resonancia Magnética y TAC al 69% de los pacientes, de los cuales se corroboraron lesiones por medio de TAC de en el 33% Solamente en un reporte se documentó hemorragia subaracnoidea y en otro se documentaron lesiones hipóxicas; que pudieran explicar la presencia de crisis epilépticas.

Se realizaron al 89% de los pacientes USG transfontanelar de los cuales 24% se reportaron anormales, siendo la patología más frecuente las alteraciones en el sistema ventricular sin embargo esto no justifica la presencia de crisis epilépticas; solamente en 1 paciente identificó una colección subdural y sangrado en matriz germinal. Dichas patologías no se corroboraron en TAC o en RM.

Se realizó al 37% (n=7) de los pacientes Resonancia Magnética de Encéfalo, de las cuales el 100% se reportaron patológicas, de las cuales mostraron disgenesia del cuerpo calloso en el 25% de los pacientes con crisis focales y en ambos pacientes con Síndrome de Ohtahara se corroboraron lesiones que justificaban dicho síndrome epiléptico, lo cual es similar a la bibliografía encontrada en estudios realizados en Irlanda, España y EUA.

13. Conclusiones.

1. Dentro de las crisis neonatales no se encontró diferencia de incidencia en género.
2. La media de edad de los pacientes que presentaron de crisis neonatales fue de 37 SDG.
3. El 36% de los pacientes presentaron antecedente de asfixia perinatal.
4. El 10% de los pacientes presentaron hemorragia interventricular.
5. El 53% de los pacientes contaba con antecedente de infección asociada de los cuales la principal causa fue sepsis neonatal.
6. El 84% de los pacientes presentó patología asociada de las cuales la más frecuente fueron las cardiopatías en un 21% y el 68% presentó alteraciones electrolíticas.
7. Se asociaron antecedentes maternos en un 47% de los pacientes; siendo el más frecuente edad materna menor a 19 años.
8. Con respecto al EEG el 45% de los pacientes presentó actividad epiléptica y el 27% disfunción generalizada, 2 de los pacientes con actividad epiléptica, fueron compatibles con Síndrome de Ohtahara.
9. La semiología de crisis más frecuente son las crisis tipo clónicas focales en el 42% y tónicas en el 26.3%
10. La monoterapia el manejo establecido en el 68% de los pacientes y como tratamiento de elección fue el fenobarbital en el 76.9%.
11. Con respecto a los estudios de imagen:
 - a. Se realizó al 89% Ultrasonido Transfontanelar de los cuales el 24% se reportaron como anormales.
 - b. Se realizó TAC al 32% de las cuales el 33% se reportaron patológicas.
 - c. Se realizó Resonancia Magnética al 37% de los pacientes y el 100% se reportaron con patología (en su mayoría disgenesia del cuerpo calloso).

12. De los pacientes con presencia de crisis focales motoras se corroboró actividad epiléptica focal en el 22% y lesión estructural por resonancia magnética en el 25% (disgenesia del cuerpo calloso). Con una $P=0.004$
13. De los pacientes con crisis generalizadas, se corroboró actividad epiléptica en el 33%, ambos con diagnóstico de Síndrome de Ohtahara. En estos pacientes se correlacionó imagenológicamente con Resonancia Magnética la presencia de lesiones hipocampales y disgenesia del cuerpo calloso.

14. Cronograma de actividades:

Actividad	Nov-Dic 2012	Enero 2013	Febrero 2013	Marzo 2013	Abril 2013	Mayo 2013	Junio 2013
Revisión de sistemática literatura							
Elaboración de protocolo de tesis							
Revisión y aprobación							
Recolección de datos definitivos							
Análisis de los resultados							
Elaboración del documento final							
Entrega de Tesis							

15. Bibliografía:

- 1) Volpe JJ. Neonatal seizures. Philadelphia: W B Saunders, 1995.
- 2) Mizrahi EM, Kellaway P. Diagnosis and management of neonatal seizures. Hagerstown: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- 3) Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures, Neurology. 1987; 37:1837-44
- 4) Murray DM, Boylan GB, Ali I, et al. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008; 93: 187-91
- 5) Clancy RR. Summary proceedings from the neurology group on neonatal seizures. Pediatrics. 2006; 117:23-7.

- 6) Kontio T, Toet MC, Hellström-Westas L, et al. Early neurophysiology and MRI in predicting neurological outcome at 9-10years after birth asphyxia. *Clin Neurophysiol.* 2013
- 7) Pisani F, Piccolo B, Cantalupo G, et al. Neonatal seizures and postneonatal epilepsy: a 7-y follow-up study. *Pediatr Res.* 2012; 72:186-93.
- 8) Barcha AI, Shen J, Katz KH, et al. Neonatal seizures: Multicenter variability in current treatment practices. *Pediatr Neurol.* 2007; 37: 85-90.
- 9) Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 18:CD004218.
- 10) Painter MJ, Scher MS, Stein AD, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999;341:485-9.
- 11) Boylan GB, Rennie JM, Chorley G, et al. Second line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: A video-EEG monitoring study. *Neurology* 2004; 62:486-8
- 12) Scher MS, Alvin J, Gaus L, et al. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatr Neurol* 2003; 28:277-80.
- 13) Scher MS, Aso K, Beggarly ME, et al. Electrographic seizures in preterm and full-term neonates: Clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. *Pediatrics* 1993; 91:128-34.
- 14) Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006;117:1270-80.
- 15) Vigevano F. Non-epileptic paroxysmal disorders in the first year of life. In: Panayiotopoulos CP, ed. Volume 1: A practical guide to childhood epilepsies, pp 107–114. Oxford: Medicinae, 2006.
- 16) Johnston JM, Smyth MD, McKinstry RC. Basics of neuroimaging in pediatric epilepsy. In: Pellock JM, Bourgeois BFD, Dodson WE, eds. *Pediatric epilepsy: Diagnosis and treatment* (third edition), pp 213-26. New York: Demos Medical Publishing, 2008.
- 17) Garcias Da Silva LF, Nunes ML, da Costa JC. Risk factors for developing epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2004; 30:271–7.
- 18) Wirrell EC, Armstrong EA, Osman LD, Yager JY. Prolonged seizures exacerbate perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Res* 2001; 50:445-54.
- 19) Silverstein FS, Ferriero DM. Off-label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2008; 39:77–9.

16. Limitaciones del estudio.

Incluyen el tamaño de muestra pequeña, el periodo de tiempo analizado fue corto; la ausencia de realización de video EEG en varios pacientes, así como la clasificación dicotómica del resultado de dicho EEG como normal y anormal (incluyéndose en este los que tienen presencia de disfunción generalizada) la cual puede ser una limitante por que no implica la presencia de actividad epiléptica. Además que se analizó de forma retrospectivamente solo los pacientes con presencia de crisis epilépticas neonatales y se omitieron los pacientes que se capturaron en el área de electrodiagnóstico con EEG anormal y se realizó el diagnóstico de forma tardía.

Además cabe mencionar que a la minoría de los pacientes se realizó estudio de Resonancia Magnética, sin embargo en el 100% de los pacientes que se les realizó RM se demostró lesión estructural, aunque no todas justificaban la presencia de crisis epilépticas. Debido a que el estudio tiene una parte retrospectiva cabe esperarse que la historia clínica del paciente se encuentre incompleta por la pérdida de la información.

17. Anexos.

Tabla 1 Variables

Variable	Categoría	Escala de medición
Edad	Días	Categórica
Género	M/F	Dicotómica
Infección asociada	Si/no	Dicotómica
Crisis epilépticas	Si/no	Dicotómica
Tratamiento farmacológico antiepiléptico	Si/no	Dicotómica
EEG	Si/no	Dicotómica
USG TF	Si/no	Dicotómica
TAC	Si/no	Dicotómica
RMN	Si/no	Dicotómica
Hipoglucemia	Si/no	Dicotómica
Trastorno electrolítico	Si/no	Dicotómica
Disgenesia cerebral	Si/no	Dicotómica
Asfixia perinatal	Si/no	Dicotómica
Patología Materna	Si/no	Dicotómica
Antecedente materno de consumo de drogas	Si/no	Dicotómica
Patologías asociadas	Si/no	Dicotómica
Hemorragia Interventricular	Si/no	Dicotómica

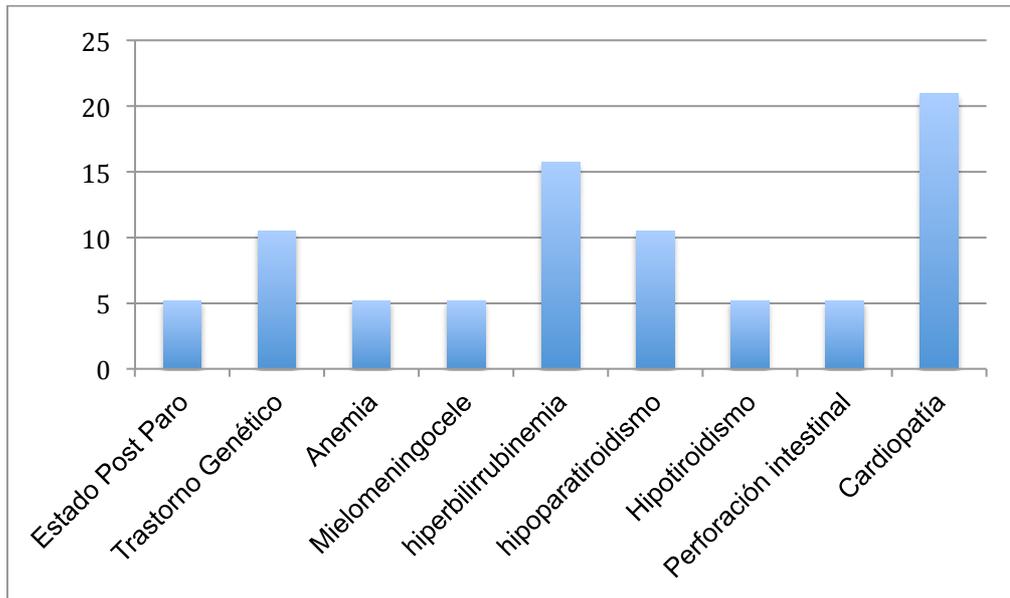
Tabla 2 Descripción de población de estudio

	N	Mediana
Edad gestacional	19	37±3
Género	Femenino	47%
	Masculino	53%
Asfixia Perinatal	Presencia	36%
	Ausecia	63%
Hemorragia Interventricular	Presencia	10%.
	Ausencia	90%
Infección	Ausencia	47%
	Presencia	53%

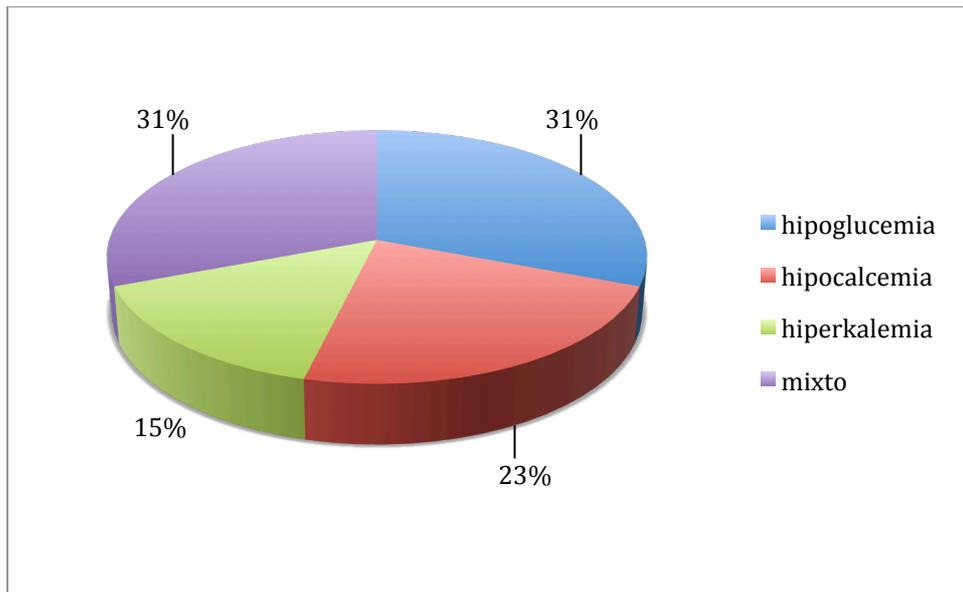
Tabla 1 Descripción de tipo de infección

Tipo Infección	Choque séptico	5.3%
	Mastoiditis	5.3%
	Onfalitis	5.3%
	Sepsis Neonatal	21.1%
	ECN	5.3%
	Neumonía	5.3%

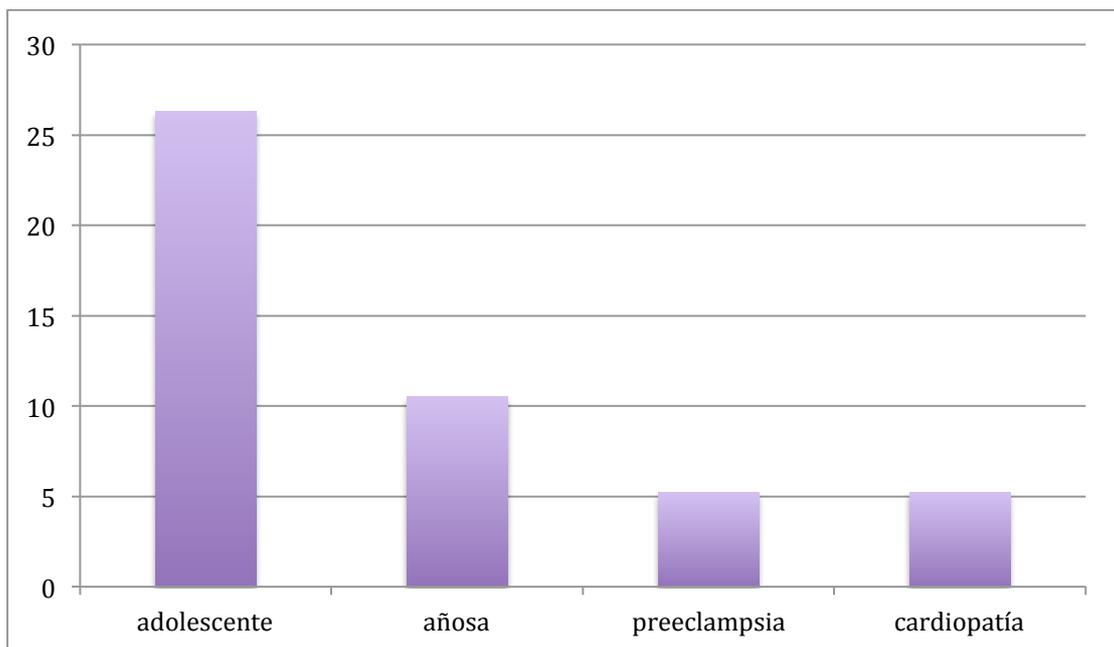
Gráfica 1 Patologías asociadas con crisis convulsivas neonatales



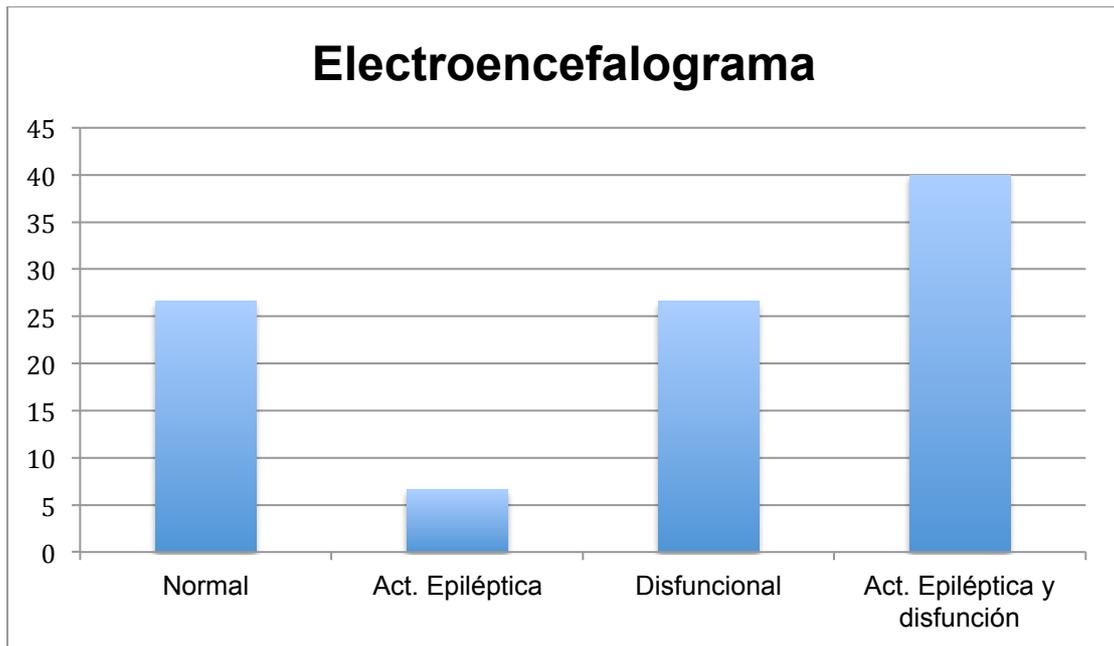
Gráfica 2 trastornos electrolíticos asociados a crisis convulsivas neonatales



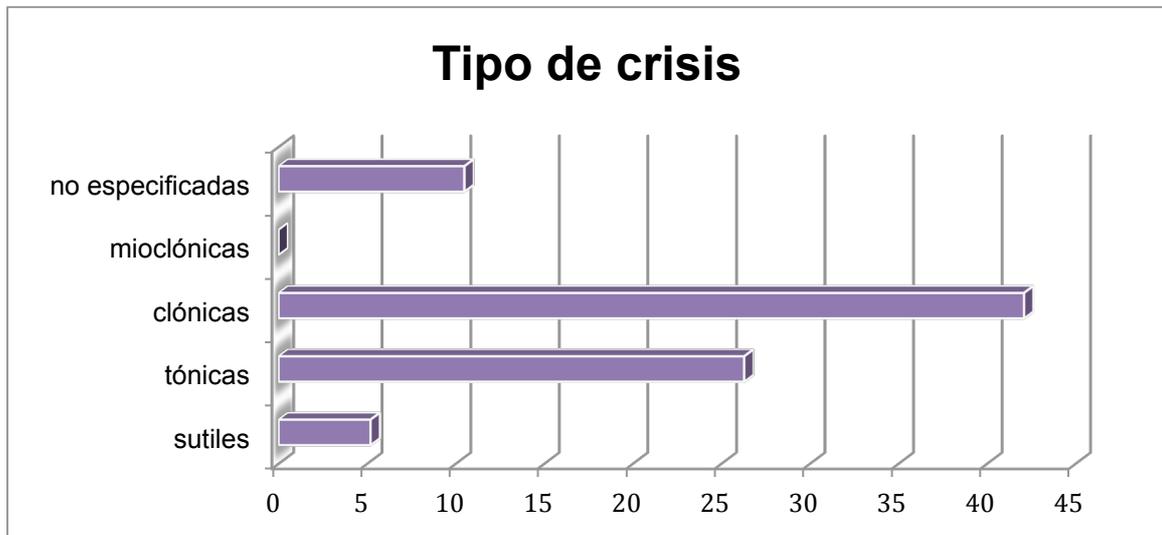
Gráfica 3 Patologías Maternas asociadas a crisis convulsivas neonatales



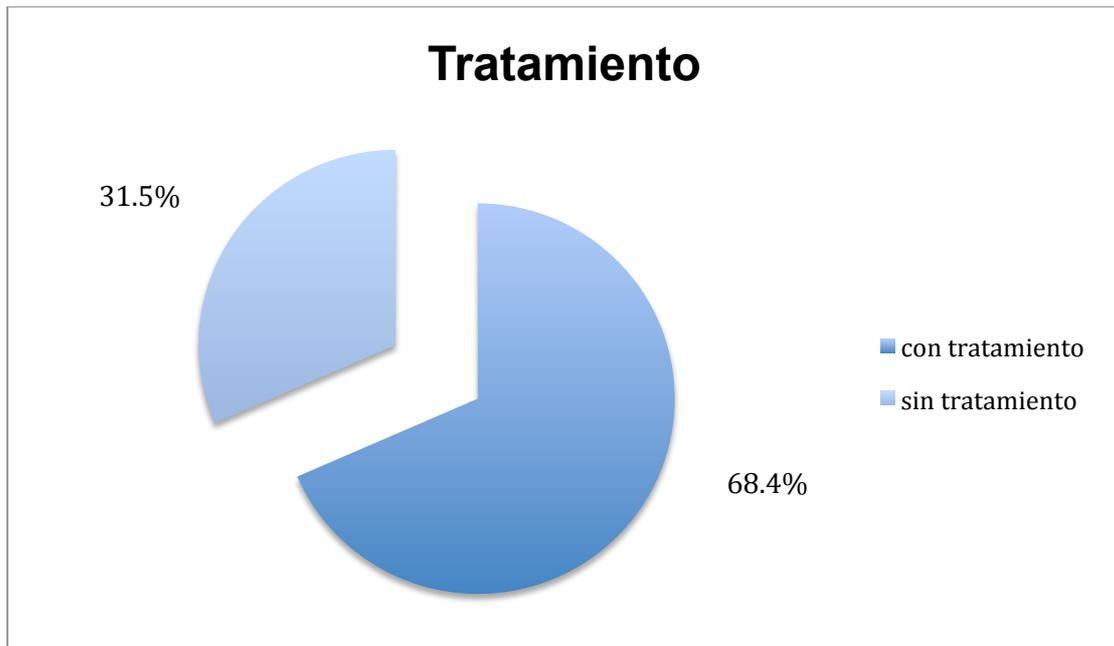
Gráfica 4 Resultado Electroencefalograma en neonatos con crisis convulsivas.



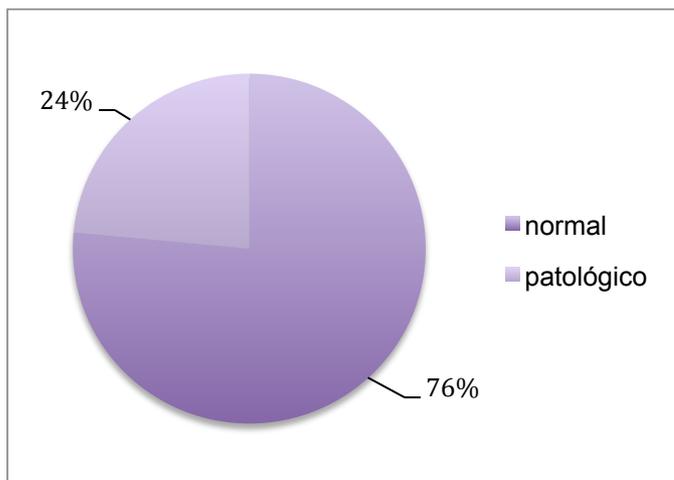
Gráfica 5: Tipo de Crisis Epilépticas



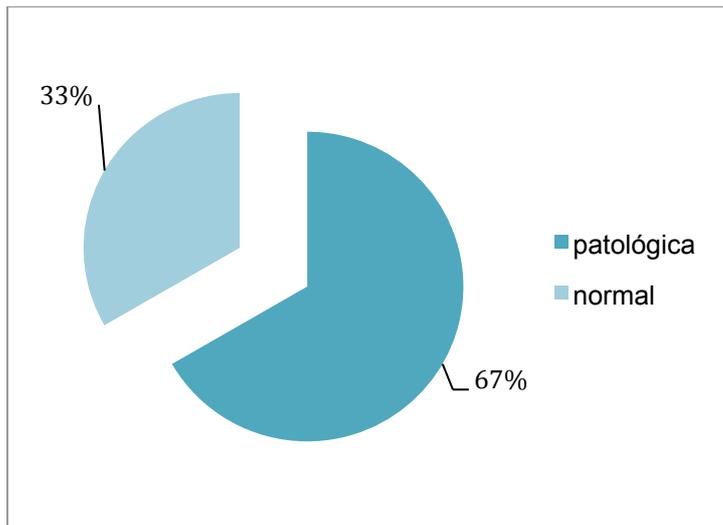
Gráfica 6: Tratamiento Farmacológico en neonatos con crisis convulsivas.



Gráfica 7: Presencia de Patología en Ultrasonido Transfontanelar.



Gráfica 8: Tomografía Axial con presencia de patología



Gráfica 9: Realización de Resonancia Magnética.

