

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA SILVESTRE FRENK FREUND



TÍTULO DE TESIS:

**“CARACTERÍSTICAS NEUROFISIOLÓGICAS DEL ELECTROENCEFALOGRAMA DE PREESCOLARES Y
ESCOLARES CON CRISIS FOCALES EN FASE N2 DE SUEÑO”**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DR. OMAR ALI ISLAS RUANO

Residente de Neurofisiología Clínica del HP CMN SXXI

Email: omarislas.neuroped@gmail.com

TUTOR:

DRA. MARIA INÉS FRAIRE MARTÍNEZ

Jefa de servicio y Médico especialista en Neurofisiología Clínica
Departamento de Neurofisiología UMAE Pediatría CMN Siglo XXI

Email: ines.fraire@imss.gob.mx

Teléfono: 56276900 ext. 22357 y 22358

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. JUAN ANTONIO GIMÉNEZ SCHERER

Investigador Asociado C

Unidad de Investigación Médica en Inmunología en UMAE HP CMN Siglo XXI.

Email: gimenezscherer@prodigy.net.mx

Teléfono: 55 56 27 69 00 ext. 22448 y 22444



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.

RESUMEN	2
GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS	4
ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
JUSTIFICACIÓN	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
OBJETIVOS	16
Objetivo general	16
Objetivos específicos	16
MATERIAL Y MÉTODOS	16
CRITERIOS DE SELECCIÓN	17
TAMAÑO DE LA MUESTRA	17
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL PROYECTO	21
RECURSOS HUMANOS Y FINANCIAMIENTO	21
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIÓN	31
COMENTARIOS FINALES	33
CRONOGRAMA	34
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	36

1. RESUMEN

Antecedentes: Una crisis convulsiva es una interrupción en la función neurológica causada por una señalización neuronal anormal en el cerebro. La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) describe en 2 grandes grupos, los tipos de crisis, generalizada y focal, una crisis focal (CF) ocurre cuando la actividad eléctrica anormal comienza en una región específica del cerebro. Las crisis focales son frecuentemente subdiagnosticadas, sumando los casos de crisis focales con y sin alteración de la conciencia serían predominantemente superiores en frecuencia a todos los casos de crisis generalizadas en la edad pediátrica. El Electroencefalograma es una herramienta útil para realizar una adecuada descripción de las características neurofisiológicas en pacientes con diagnóstico de crisis focales sobre todo en fase N2 de sueño donde se observa un incremento de la actividad epileptiforme.

Objetivo: Identificar y describir las características neurofisiológicas del electroencefalograma de prescolares y escolares con crisis focales en Fase N2 de sueño.

Metodología: Descriptivo, retrospectivo, transversal. Se recabó información de estudios de Electroencefalograma en vigilia y sueño que contengan Fase N2 de sueño de prescolares y escolares con diagnóstico de crisis focales, realizados durante el periodo Enero del 2018 a Diciembre del 2019, en el servicio de Neurofisiología clínica del H.P. de CMN Siglo XXI. Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva (frecuencias y proporciones) para variables cualitativas y medidas de tendencia central.

Resultados. Un total de 110 registros de EEG realizados en pacientes con diagnóstico de crisis focales en fase N2 de sueño. Se registró una edad media de 7 años 9 meses. 45 (41%) eran registros de pacientes en edad preescolar y 65 (59%) eran de paciente escolares. Predominó el sexo Masculino con un total de 64 pacientes (58%) y sexo femenino 46 pacientes (42%). Del total de 110 registros de

EEG, en 98 (89%) se encontraron anomalías electroencefalográficas en fase N2 de sueño y 12 (11%) se reportaron normales en todo el registro. 52 registros (53%) presentaron actividad epileptiforme focal sin propagar durante todo el registro, 43 registros (44%) identificamos actividad focal con generalización de forma secundaria y 3 (3%) se observó disfunción por asincronía de los grafoelementos de sueño.

Conclusiones: Identificamos que la actividad paroxística tuvo dos comportamientos, focal (55 %) y focal con generalización secundaria (45 %). En ambos grupos encontramos que el Lóbulo frontal se comporta como la región anatómica con mayor expresión de actividad paroxística focal en fase N2 de sueño, por lo tanto es necesario que siempre sea incluida la fase N2 de sueño en cualquier registro de electroencefalograma.

2. GLOSARIO DE TERMINOS Y ABREVIATURAS

ILAE: **International League Against Epilepsy**. Por sus siglas en inglés, la Liga Internacional contra la Epilepsia es una organización mundial fundada en 1909 y que tiene como objetivo la investigación, educación y difusión sobre el tema de Epilepsia.

CF: **Crisis focal**. Actividad eléctrica anormal comienza en una región específica del cerebro.

Interictal. Cuando los grafoelementos anormales aparecen en el Electroencefalograma sin acompañarse de una crisis clínica.

E: **Excitación**. Es la capacidad de las neuronas de cambiar su potencial eléctrico y transmitir este cambio a través de su axón.

I: **Inhibición**. Mecanismo iónico y mediado por neurotransmisor por el cual se bloquea la conducción del potencial eléctrico.

PDS: **Cambio de despolarización paroxística**. Es un potencial excitador post-sináptico de gran potencia y es el resultado de un desequilibrio entre los mecanismos excitadores e inhibidores a los que todas las neuronas, en especial las piramidales, están constantemente expuestas.

AMPA: **α -amino-3-hidroxi-5-metilsoxazol-4-propiónico**. Es un receptor transmembrana ionotrópico para el neurotransmisor glutamato, que media la transmisión sináptica rápida en el sistema nervioso central.

NMDA: **N-metil-d-aspartato**. Receptor ionotrópico para el neurotransmisor de glutamato que participa en la regulación del potencial excitatorio postsináptico.

GABA: **Ácido γ -aminobutírico**. Neurotransmisor con potencial inhibitorio que actúa en el sistema nervioso central lentificando la actividad o el impulso cerebral.

EEG: **Electroencefalograma**. Estudio neurofisiológico que determina la actividad eléctrica cerebral por medio de electrodos.

Sueño MOR: **Sueño de movimientos oculares rápidos**. Etapa del sueño más superficial, que se caracteriza por presentar movimientos oculares rápidos y en el cual la persona se puede despertar fácilmente.

3. ANTECEDENTES

Una crisis convulsiva es una interrupción en la función neurológica causada por una señalización neuronal anormal en el cerebro. La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) describe en 2 grandes grupos, los tipos de crisis, generalizada y focal, una crisis focal (CF) ocurre cuando la actividad eléctrica anormal comienza en una región específica del cerebro.

Las manifestaciones clínicas de una crisis focal dependen de la ubicación del foco epiléptico y de cuán extensamente se propaga la actividad eléctrica anormal.

Cuando la actividad epiléptica permanece localizada en una región específica (ej. corteza motora), se puede preservar la conciencia, en caso contrario si involucra regiones que controlan la conciencia o se propaga al otro hemisferio, la capacidad del paciente para responder se verá afectada.

En 2017 la ILAE modificó y actualizó la nueva terminología para subclasificar a las CF esto en relación a que anteriormente se acuñaba el término parcial simple y parcial compleja sin embargo, estos términos podían confundir al entendimiento de los tipos de crisis a la población en general y sobre todo saber si la conciencia estaba alterada o preservada, es por eso que ahora si en la crisis la conciencia esta preservada será una CF consiente y si hay pérdida de la conciencia es una CF con alteración de la conciencia.¹

Definido el punto anterior se continúa a realizar la diferenciación entre el componente motor y no motor, por lo tanto podemos realizarlo de acuerdo a las características clínicas que acompañan a la crisis de la siguiente manera^{1,2}:

Tabla 1.- Características Clínicas de las crisis focales con componente motor o no motor de acuerdo a la última clasificación propuesta por ILAE en 2017

Crisis Focal	Estado de Conciencia	Tipo de manifestación clínica
Motora	Conciencia preservada	Automatismos Atónica Clónica Espasmo epiléptico Hipercinética
	Conciencia alterada	Mioclónica Tónica
No motora	Conciencia preservada	Autonómica Detención del comportamiento Cognitiva
	Conciencia alterada	Emocional Sensorial

Un dato fundamental es la causa que esté originando este tipo de crisis, en relación a la etiología la ILAE en el año 2017 propone estos grandes grupos:

Tabla 2. Etiología de la actividad epiléptica cortical

Estructural	Aquellas en las que existe una anomalía cerebral estructural bien definida que se asocia a un riesgo significativamente aumentado de epilepsia. La anomalía estructural puede ser adquirida (debido a un evento vascular cerebral, a un traumatismo o a una infección) o podría ser de
-------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	origen genético (malformaciones del desarrollo cortical)
Genética	Anormalidades cromosómicas o genéticas con herencia familiar o adquirida que integran síndromes genéticos específicos. Es importante considerar la evaluación del cariotipo, en todas las epilepsias, en las que la etiología es incierta, ya que las características dismórficas pueden ser sutiles o no ser evidentes. El examen de cariotipo debe extenderse a 50-100 mitosis para excluir el mosaicismo. El examen de cariotipo puede necesitar ser complementado con un análisis FISH.
Infecciosa	Las infecciones son la etiología más común de epilepsia alrededor del mundo. Las infecciones del sistema nervioso central pueden causar tanto crisis sintomáticas agudas como epilepsia. Las causas infecciosas incluyen la tuberculosis, VIH, malaria cerebral, neurocisticercosis, panencefalitis esclerosante subaguda, toxoplasmosis cerebral. Estas infecciones eventualmente tienen una correlación estructural, sin embargo, la causa primaria de la epilepsia es el proceso infeccioso.
Metabólica	Los trastornos metabólicos tienen un origen genético; sin embargo, actualmente, las anomalías metabólicas constituyen un trastorno distinto que se sitúa entre el defecto genético y la epilepsia. Dentro de los más representativos se encuentra: Deficiencia de biotinidasa y holocarboxilasa sintetasa, deficiencia cerebral de ácido fólico, trastornos de la creatina, crisis respondedoras al ácido folínico, deficiencia del transportador de glucosa de tipo 1 (GLUT1), trastornos mitocondriales, trastornos peroxisomales, deficiencia dependiente de piridoxina.

Inmunitaria	Epilepsias inmunitarias son aquellas en las que existe una clara etiología mediada por el sistema inmunitario con indicios de inflamación del sistema nervioso central y de la que se ha demostrado que está asociada a un riesgo considerablemente mayor de sufrir epilepsia, un ejemplo de ello son aquellas mediadas por anticuerpos o el Síndrome de Rasmussen.
Desconocida	No existe una clara causa del porqué de estas crisis, aunque esta podría tener un defecto genético fundamental como su núcleo, o podría haber un desorden diferente y hasta el momento desconocido.

Fisiopatología de las crisis focales

Una CF comienza en una región específica del cerebro, lo que refleja la hiperexcitabilidad de neuronas en un área restringida. En términos simples, la excitación neuronal sumada (E) en esta área excede la inhibición (I), lo que resulta en un umbral reducido para la generación de crisis. Este desequilibrio $E > I$ puede ser el resultado de anomalías en los canales iónicos, transmisión sináptica, vías de señalización o cualquier otro mecanismo de función celular que gobierna la excitabilidad.

Con el rápido descubrimiento de nuevas mutaciones genéticas que causan epilepsia, el espectro de mecanismos subyacentes se está expandiendo y desafiando las nociones tradicionales de lo que controla la excitabilidad celular y la función de la red.

El sello distintivo de las crisis focales en el electroencefalograma es la onda o punta focal interictal. El correlato fisiológico de la punta del electroencefalograma se llama cambio de despolarización paroxística (DP). La DP sumada de muchas células en un área cerebral determinada se detecta como una onda aguda o punta en el electroencefalograma de superficie.

La base del DP es tanto la hiperexcitabilidad de la membrana intrínseca (conductancias de sodio y calcio) como la excitación sináptica excesiva: la DP se inicia por la actividad mediada por el receptor α -amino-3-hidroxi-5-metilisoazol-4-propiónico (AMPA), posteriormente ocurre la despolarización prolongada (potencial de meseta) que se mantiene mediante la activación del receptor de N-metil-d-aspartato (NMDA). La hiperpolarización que sigue a la fase de meseta del PDS está mediada por conductancias de potasio y cloruro e inhibición del ácido γ -aminobutírico (GABA). Cuando la DP se vuelve suficientemente numerosos o prolongados en una región cerebral determinada, el control inhibitorio local se ve rebasado y puede producirse una CF. Por lo tanto, la reducción de la DP, a través de canales iónicos o receptores de neurotransmisores, es un objetivo para el diseño de fármacos antiepilépticos³.

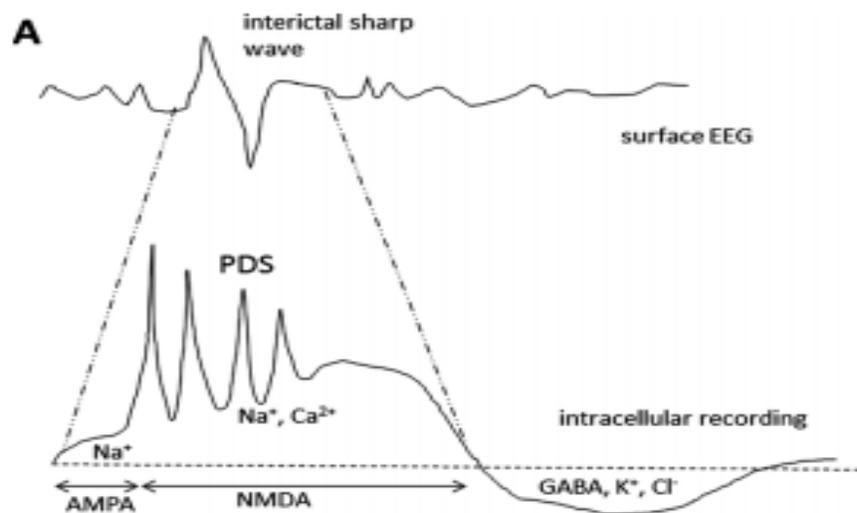


Figura 1. Fuente: Stevens, C. Pharmacotherapy for Focal Seizures in Children and Adolescents. Drugs, 2018.

Estudios clínicos y experimentales recientes han ampliado el concepto de una CF que surge de una región cerebral restringida. Aunque otro concepto alternativo es que podría surgir de un sitio más distante dentro de un foco, o tal vez de una corteza que funciona normalmente y que luego interactúa de manera compleja con áreas susceptibles a la crisis. Esta hipótesis complementaria, si bien explica parte

de la complejidad de la propagación de las crisis, carece de un correlato anatómico. Sin embargo, está claro que el borde neuronal antes y durante una crisis focal, tanto dentro como alrededor del supuesto foco, es complejo y heterogéneo y está modulado por circuitos vecinos y distantes. Es probable que las crisis focales involucren tanto la fisiopatología a nivel celular como la función de red aberrante.

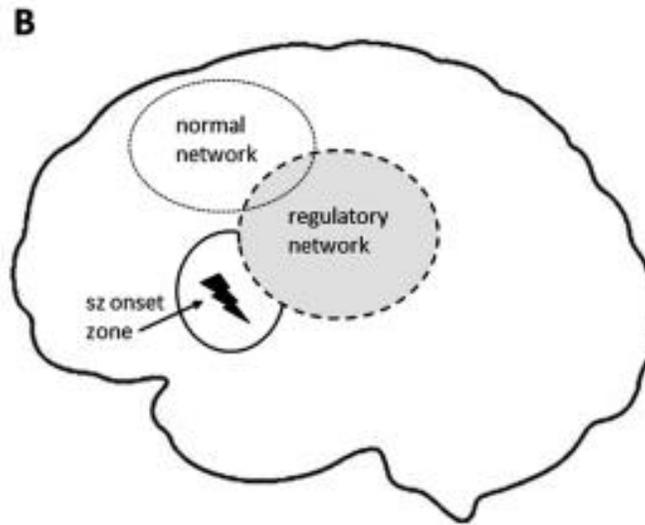


Figura 2. Fuente: Stevens, C. Pharmacotherapy for Focal Seizures in Children and Adolescents. Drugs, 2018.

Para el estudio de las crisis focales y su correlación eléctrica nos apoyamos del estudio neurofisiológico de Electroencefalograma.

Electroencefalograma (EEG)⁴

La actividad eléctrica del cerebro, tal y como se registra en un EEG, muestra numerosos cambios durante la maduración, existiendo una gran variedad de patrones electrográficos normales, que aparecen, desaparecen y cambian durante este período o la condición del paciente

Por lo anterior, el EGG se basa en evaluar los ritmos electroencefalográficos de acuerdo con la edad, región del cerebro que se registra, respuesta a estímulos o

activaciones y condición del paciente (vigilia o sueño) e identificación de grafoelementos anormales.

Características de los Ritmos cerebrales normales

Se encuentran definidos cuatro ritmos electroencefalográficos, cuyas características se valoran por su frecuencia y amplitud o voltaje:

Ritmo Delta: va de una frecuencia de 1 a 3 Hz con un voltaje mayor de 80 microvoltios, observado en la vigilia de neonatos hasta el mes de edad.

Ritmo Theta: que va de una frecuencia de 3.5 a 7 Hz, con un voltaje de 50 a 75 microvoltios, observado en la vigilia de niños de 3 meses a 5 años, así como en todas las etapas de sueño.

Ritmo Alfa: con una frecuencia de 8 a 13 Hz, voltaje de 25 a 50 microvoltios, en vigilia y localizado en regiones posteriores con los ojos cerrados a partir de los 6 años.

Ritmo Beta: con frecuencia de 14 a 40 Hz, voltaje de 10 a 25 microvoltios, en vigilia y localizado en regiones anteriores con los ojos cerrados observado comúnmente a partir de los 10 años en adelante en vigilia.

Con las técnicas digitales actuales se pueden valorar los ritmos electroencefalográficos hasta en puntos decimales.

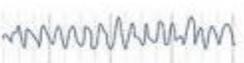
Beta (14 - 30 Hz) 	Alfa (8-13.99 Hz) 
Theta (4 - 7.99 Hz) 	Delta (0.1 - 3.99 Hz) 

Figura 3. Ritmos cerebrales normales en la infancia. (Fuente: Picon, C. Ritmos cerebrales y epilepsia, Reserachgate, Colombia 2017).

Características del EEG en sueño:

El sueño es un estado de desconexión del entorno, inhibición motora y percepción de la actividad generada internamente por el propio cerebro.

El sueño se clasifica de acuerdo con sus características en Sueño de ondas lentas (Sueño No MOR) y sueño MOR (Movimientos Oculares Rápidos).

Sueño de ondas lentas o sueño NO MOR

Se divide en 3 fases que se denominan N1, N2 y N3.

Características de las Fases del sueño NO MOR:

- a) Fase N1.- se observan frecuencias entremezcladas con predominio de ritmos theta, pérdida de gradiente anteroposterior e incipientes ondas de vértex e hipersincronías.
- b) Fase N2.- se observa actividad theta generalizada con ondas agudas de vértex, husos de sueño, complejos K e hipersincronías hipnagógicas.
- c) Fase N3.- presenta escasos husos de sueño con 80% de ritmo theta, 20% de ritmo delta, con husos de sueño desorganizados y aislados.

Sueño MOR (Movimientos Oculares Rápidos)

El sueño MOR es un patrón parecido a la vigilia (desincronizado).

Las características de las diferentes fases del sueño se empiezan a integrar del mes de edad y a los 3 meses ya están totalmente establecidas para el sueño No MOR al año de edad y para el sueño MOR a los 2 años; después de esta edad las características que definen a las fases del sueño se conservan el resto de la vida

Grafoelementos anormales y sus características⁴.

- a) Ondas lentas. - Tanto las ondas delta y theta se pueden considerar anormales cuando se encuentran fuera de las condiciones fisiológicas en las que normalmente se presentan, tomando en cuenta la edad.
- b) Puntas. - Tienen forma de punta con duración menor a 70 ms y predominantemente son negativas.
- c) Ondas agudas. - Tienen forma aguda, su duración va de 70 a 200 ms y dentro de estas se consideran a las ondas bifásicas y trifásica estas últimas presentes en procesos metabólicos y degenerativos.
- d) Complejos. - Son combinaciones de los grafoelementos anormales.
Punta onda lenta, polipunta onda lenta, onda aguda onda lenta polipuntas.

Los Grafoelementos anormales pueden organizarse en un foco (un sitio donde converge un electrodo en dos canales distintos con Grafoelementos anormales en una o varias regiones) o paroxismos, potenciales que emergen bruscamente del ritmo de base, están integrados por diferentes grafoelementos y pueden ser focales o focales con generalización secundaria.

Los EEG en sueño se consideran **normales** cuando las características corresponden a la edad; se consideran **disfuncionales** cuando presentan asincronía o asimetría de los grafoelementos de sueño de acuerdo a la edad madurativa y se consideran **anormales** a aquellos en los que se identificaron grafoelementos anormales epileptiformes (no esperados para la edad ni la condición fisiológica).

EEG interictal ⁵

El EEG interictal puede ser normal en 30% a 40% de los pacientes con crisis focales clínicamente documentadas. Sin embargo, un EEG normal no descarta el diagnóstico de epilepsia. La posibilidad de encontrar una anomalía aumenta al realizar EEG repetidos o prolongados y sobre todo grabaciones durante el sueño.

Con estas técnicas, el rendimiento puede incrementarse hasta un 90%. Se encuentra un foco unilateral del lóbulo temporal en la mayoría de los casos de epilepsia focal. Focos de onda aguda bitemporal pueden encontrarse entre el 25% a 33% de los pacientes. Los grafoelementos extratemporales, encontrados en el 15% al 20% de los pacientes, generalmente se localizan en lóbulo frontal. El enlentecimiento rítmico intermitente focal puede observarse en aproximadamente la mitad de los pacientes con crisis focales y tiene la misma importancia que las puntas focales, siendo este último el segundo grafoelemento en frecuencia después de la onda aguda. También se puede encontrar enlentecimiento focal que no es rítmico con la atenuación de los ritmos normales de fondo en el 75% de los pacientes. Es importante señalar que pueden producirse descargas epileptiformes focales benignas en la infancia en niños asintomáticos. Por lo general, se encuentran en región central o mesial temporal y se activan notablemente durante el sueño.

EEG Ictal ⁵

El EEG ictal es anormal en más del 95% de los casos. En el 75% de los pacientes, las puntas interictales u ondas agudas muestran un cese abrupto o disminuyen justo antes del inicio de la crisis. Esto es seguido por una actividad rítmica que muestra una acumulación progresiva de amplitud y frecuencia (rango de 13 a 30 Hz, siguiendo un enlentecimiento en el rango theta o delta). Esto puede estar bien localizado en el área del foco epiléptico, o pueden extenderse en ese hemisferio. Postictalmente, puede encontrar un enlentecimiento o aplanamiento, que si es focal, se localizará únicamente en la región que desencadena la crisis y puede ser útil en la lateralización.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a Roper y colaboradores⁸ se piensa que las crisis focales son frecuentemente subdiagnosticadas, es así que si sumáramos los casos de crisis focales con y sin alteración de la conciencia serían predominantemente superiores en frecuencia a todos los casos de crisis generalizadas en la edad pediátrica, por otro lado su correlación con actividad paroxística eléctrica es importante para realizar una adecuada descripción de las características neurofisiológicas por electroencefalograma en la fase N2 de sueño en pacientes con diagnóstico de crisis focales.

JUSTIFICACIÓN

La epilepsia focal representa aproximadamente la mitad a dos tercios de la epilepsia de inicio reciente en niños⁵. La etiología en la etapa preescolar y escolar es diversa, en relación a esto y los antecedentes de cada paciente pueden dar diferente afectación en cada uno de ellos.

Al realizar la búsqueda en la literatura nos encontramos con un periodo de transición a la nueva terminología donde anteriormente lo que se conocía como crisis parciales ahora se denomina crisis focales² sin embargo, como ya se comentó anteriormente es importante documentar los hallazgos por medio de EEG en fase N2 de sueño aunado a que no existen estudios previos que describan todos los hallazgos electroencefalograficos en esta etapa, por lo tanto presentamos el presente trabajo buscando que con la información obtenida se realice un mejor abordaje del paciente pediátrico con crisis focales y sea de apoyo al clínico, y continuar con la atención de calidad otorgada en nuestra institución.

El presente trabajo fue un estudio descriptivo donde se dio seguimiento de los pacientes con crisis focales, una adecuada clasificación en relación a ILAE 2017, con esto mejoraremos el diagnóstico, tratamiento y el pronóstico de los pacientes pediátricos de este hospital.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características neurofisiológicas del electroencefalograma de preescolares y escolares con crisis focales en Fase N2 de sueño?

HIPÓTESIS

No requiere por ser un estudio descriptivo.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Identificar y describir las características neurofisiológicas del electroencefalograma de preescolares y escolares con crisis focales en Fase N2 de sueño.

Objetivos Específicos:

En pacientes con crisis focales:

- Describir las características del EEG en Fase N2 de sueño
- Describir la frecuencia de alteraciones electroencefalográficas en Fase N2 de sueño
- Describir el tipo de grafoelemento epileptiforme presente
- Describir la forma de presentación de los grafoelementos epileptiformes (crisis focal o focal con generalización secundaria)
- Describir la localización por lóbulos cerebrales de las alteraciones epileptiformes

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Descriptivo, retrospectivo, transversal

Población de estudio: Estudios de Electroencefalograma en vigilia y sueño que contengan Fase N2 de sueño de preescolares y escolares con diagnóstico de crisis focales, realizados como parte de la evaluación integral para su tratamiento durante el periodo Enero del 2018 a Diciembre del 2019, en el servicio de Neurofisiología clínica del H.P. de CMN Siglo XXI

Criterios de inclusión:

Estudios de electroencefalograma en Fase N2 de sueño evaluados por médico Neurofisiólogo clínico certificado de pacientes pediátricos con diagnóstico clínico de crisis focales atendidos en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI durante el periodo Enero del 2018 a Diciembre del 2019.

Criterios de exclusión:

Estudios de electroencefalograma incompletos porque no se registró la Fase N2 de sueño.

Criterios de eliminación:

Estudios de electroencefalograma que no cumplan los criterios de inclusión o que presenten crisis de inicio generalizado.

TAMAÑO DE MUESTRA

No se calculó tamaño de muestra al ser este un estudio exploratorio. Se incluyeron a todos aquellos pacientes que cumplan con los criterios de selección.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	FORMA DE MEDICIÓN DE VARIABLE
Edad	Tiempo de permanencia dentro del ciclo de vida de un individuo.	Edad en años y meses al momento de realizar del estudio.	Cuantitativa discreta	Años y meses de vida	Medianas y rangos
Género	Conjunto de características biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos que los definen como	Fenotipo del paciente.	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino	Frecuencias y porcentajes

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	FORMA DE MEDICIÓN DE VARIABLE
	hombre y mujer				
Crisis focal	Actividad eléctrica anormal comienza en una región específica del cerebro	La clasificación se basa en relación a su componente clínico, primeramente determinar con conciencia preservada o conciencia alterada.	Cualitativa nominal	Focal motora y no motora, con alteración de conciencia o sin alteración de conciencia	Frecuencias y porcentajes
Clasificación de las Fases de sueño	Estado de desconexión del entorno, inhibición motora y percepción de la actividad generada internamente por el propio cerebro. El sueño no constituye un estado estable, sino que está formado por distintos estadios cuyas características están definidas de acuerdo a la Fase de sueño: Sueño NO MOR: caracterizado por movimientos oculares lentos. Se divide a su vez en etapas N1, N2 y N3 MOR: caracterizado por movimientos oculares rápidos que acontecen de forma episódica e irregular y actividad	Fase N2 (Propósito del estudio).- se observa actividad theta generalizada con ondas agudas de vértex, husos de sueño, complejos K.	Cualitativa nominal	Fase N2	Presente o ausente

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	FORMA DE MEDICIÓN DE VARIABLE
	muscular tónica nula o extremadamente reducida.				
Sueño Fase N2	Proceso del neurodesarrollo que se traduce en una función neurobiológica específica para cada edad. En EEG se define de acuerdo con las características en conjunto de los grafoelementos del sueño.	<p>Normal cuando los ritmos y características de los grafoelementos a la Fase de sueño.</p> <p>Anormal porque se hayan identificado grafoelementos anormales</p> <p>Se obtendrá del reporte del EEG evaluado por Neurofisiólogos clínicos certificado.</p>	Cualitativa nominal	Normal Anormal	Frecuencias y porcentajes
Grafoelementos anormales	Son los componentes básicos que aparecen en el registro de EEG que no debiesen estar presentes en un momento dado y que dependen de las condiciones del paciente.	Se obtendrá del reporte del EEG realizado por Neurofisiólogos clínicos certificados.	Cualitativa nominal	Punta Onda aguda Onda lenta Polipuntas Punta onda lenta Polipunta onda lenta Onda aguda Onda Lenta	Frecuencias y porcentajes
	Punta: tienen forma de punta, con duración menor a	Punta: <70ms			

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	FORMA DE MEDICIÓN DE VARIABLE
	70 ms y predominantemente son negativas.				
	Onda aguda: Tienen forma aguda, su duración va de 70 a 200 ms y dentro de estas se consideran a las ondas bifásicas y trifásicas. Onda lenta: Su duración es mayor a 200 ms	Onda aguda: 70-200ms			
	Ondas lentas	Onda lenta: >200ms			
	Complejos de grafoelementos anormales: son combinaciones de grafoelementos anormales.	Polipuntas , Punta onda lenta, Polipunta onda lenta, Onda aguda onda lenta			
Organización de los grafoelementos anormales	Grafoelementos anormales que se organizan en un foco o se generalizan	Se obtendrá del reporte del EEG realizado por Neurofisiólogos clínicos certificados.	Cualitativa nominal	Focal Multifocal	Frecuencias y porcentajes
Región cortical	Área cortical del cerebro susceptible de ser valorada por el EEG.	Se obtendrá del reporte del EEG realizado por Neurofisiólogos clínicos certificados.	Cualitativa nominal	Frontal Temporal Parietal Occipital Central	Frecuencia y porcentajes

DESARROLLO DEL ESTUDIO

Se obtuvieron los registros de EEG de la base de datos del Departamento de Neurofisiología, los cuales fueron analizados e interpretados por Neurofisiólogos clínicos certificados, de pacientes con diagnóstico de crisis focales que fueron

enviados al servicio y los datos clínicos fueron ratificados por neurólogos pediatras del servicio de Neuropediatría. Sólo se incluyeron aquellos estudios que cumplieron con los criterios de inclusión y que fueron realizados en el periodo de Enero del 2018 a Diciembre del 2019. Los hallazgos fueron vaciados en la hoja de recolección de datos con la que se creó la base de datos del protocolo, que posteriormente se analizará estadísticamente.

En este estudio busca describir con el mayor grado de detalle y precisión posibles los rasgos electroencefalográficos asociados a crisis focales, en el marco de la nueva clasificación de la ILAE 2017.

Finalmente se codificó y procesó la información en el programa SPSS versión 23.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva (frecuencias y proporciones) para variables cualitativas y medidas de tendencia central.

CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL PROYECTO

Este estudio se clasifica como investigación sin riesgo de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su Título Segundo “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”, capítulo primero, artículo 17, párrafo 3. (Diario Oficial de la Federación 2013). Puesto que se revisaron solamente los estudios ya realizados en el servicio de Neurofisiología.⁹

En todo momento se mantendrá la confidencialidad del paciente, dado que en el servicio se guardan los estudios únicamente por tipo de patología, sexo y edad, asignándoles un número secuencial.

RECURSOS HUMANOS Y FINANCIAMIENTO

Recursos humanos:

- Investigador principal: Se encargará de dar el apoyo académico en la investigación realizada

- Asesor metodológico: Profesional que asesora el diseño metodológico del estudio.
- Tesista: Residente de neurofisiología clínica, quien se encargó de la recolección de la información, análisis e interpretación de los resultados para darles un formato digital e impreso de la investigación.
- Los tres en forma colegiada participarán en el diseño, recolección, análisis, interpretación de los resultados y escritura del informe final.

Recursos materiales:

- Los electroencefalogramas y los registros de los reportes se encuentran en bases de datos del servicio el servicio de Neurofisiología Clínica y fueron evaluados por Neurofisiólogos certificados.
- Computadora, impresora.
- SPSS version 23, Office 2010: Word, Excel, Power Point.
- Lápices, bolígrafo, hojas blancas, engrapadora, archivero, separadores.

Financiamiento:

No requiere financiamiento institucional o externo, ya que los EEG se realizan como parte del abordaje clínico de los pacientes. Los recursos materiales para el desarrollo de la investigación fue financiada en su totalidad por los investigadores sin generar ningún gasto adicional.

RESULTADOS

Características demográficas

La muestra final incluyó 110 registros de EEG realizados en pacientes con diagnóstico de crisis focales en fase N2 de sueño.

La edad estuvo comprendida entre 2 años 2 meses y 11 años 11 meses, con una Media de 7 años 9 meses y una Mediana de 7 años. De los 110 registros, 45 (41%) eran pacientes en edad preescolar y 65 (59%) eran escolares (ver gráfico 1).



Gráfico 1. Distribución por grupo de edad

En relación al sexo predominó el sexo Masculino con un total de 64 pacientes que representa el 58% y por otra parte el sexo femenino con un total de 46 pacientes representando el 42%. (Ver gráfico 2)

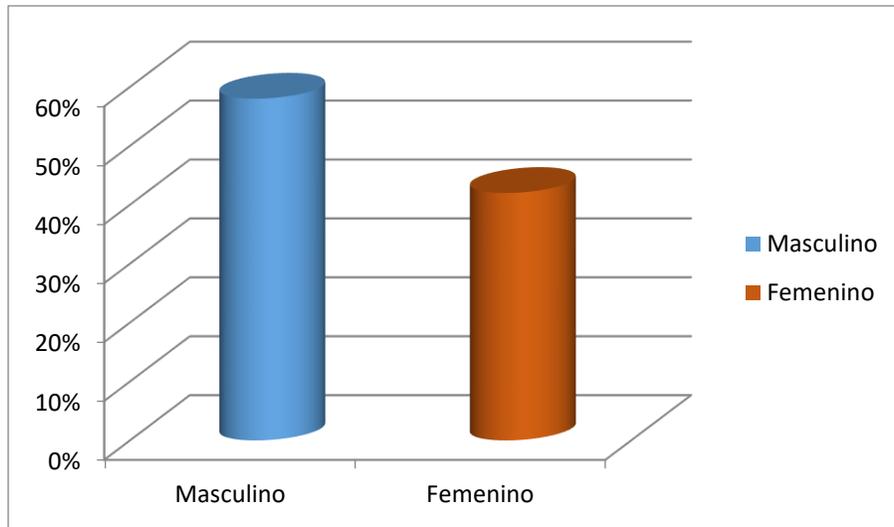


Grafico 2. Porcentaje en relación al sexo.

Del total de 110 registros que conformaron nuestra muestra, en 98 (89%) se encontraron anomalías electroencefalográficas en fase N2 de sueño y 12 (11%) se reportaron normales en todo el registro.

98 pacientes donde el electroencefalograma fue anormal, 95 de ellos (97%) se identificó en el trazo electroencefalográfico actividad paroxística focal durante la fase N2 de sueño y en 3 (3%) se encontró disfunción por asincronía de los grafoelementos de sueño.

De un total de 95 pacientes con alteración paroxística, en 52 (55%) se comportó la actividad focal sin propagar durante toda la fase N2 de sueño, en contraparte en 43 (45%) se observó que la actividad focal inicial presentó generalización de forma secundaria.

De acuerdo a esto dividimos los hallazgos en dos grandes grupos; en el primer grupo colocamos a los pacientes con actividad únicamente focal, (ver tabla 1 y grafico 3):

REGIÓN	NÚMERO DE PACIENTES
Frontal	18 (34 %)
Temporal	8 (15 %)
Parietal	1 (2 %)
Occipital	4 (8 %)
Fronto-central	7 (13 %)
Fronto-temporal	2 (4 %)
Centro-temporal	1 (2 %)
Centro-parietal	1 (2 %)
Parieto-temporal	2 (4 %)
Parieto-occipital	5 (10 %)
Temporo-occipital	3 (6 %)
Total	52

Tabla 1. Localización de la actividad unicamente focal en fase N2 de sueño.

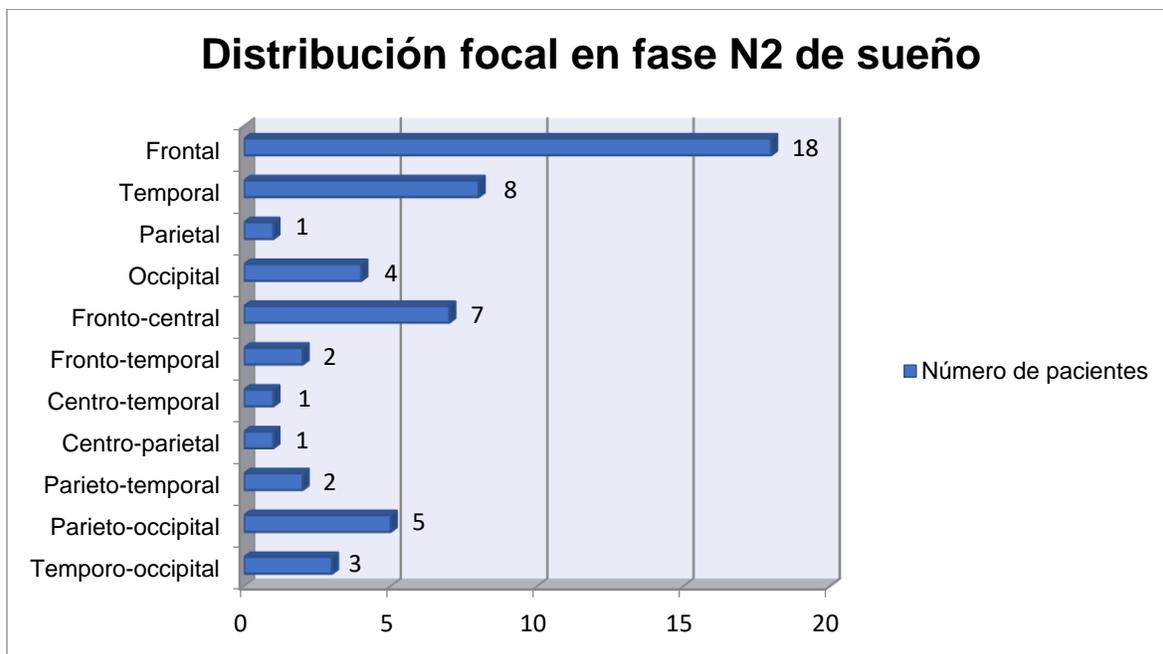


Grafico 3. Localización de la actividad unicamente focal en fase N2 de sueño.

El segundo grupo incluyó pacientes en quienes se observó generalización secundaria de su actividad paroxística focal inicial, (ver tabla y 2 y grafico 4):

REGIÓN	NÚMERO DE PACIENTES
Frontal	22 (51 %)
Temporal	2 (5 %)
Occipital	2 (5 %)
Fronto-central	6 (14 %)
Fronto-temporal	4 (9 %)
Centro-temporal	3 (7 %)
Parieto-temporal	3 (7 %)
Parieto-occipital	1 (2 %)
Total	43

Tabla 2. Localización focal con generalización secundaria en fase N2 de sueño.

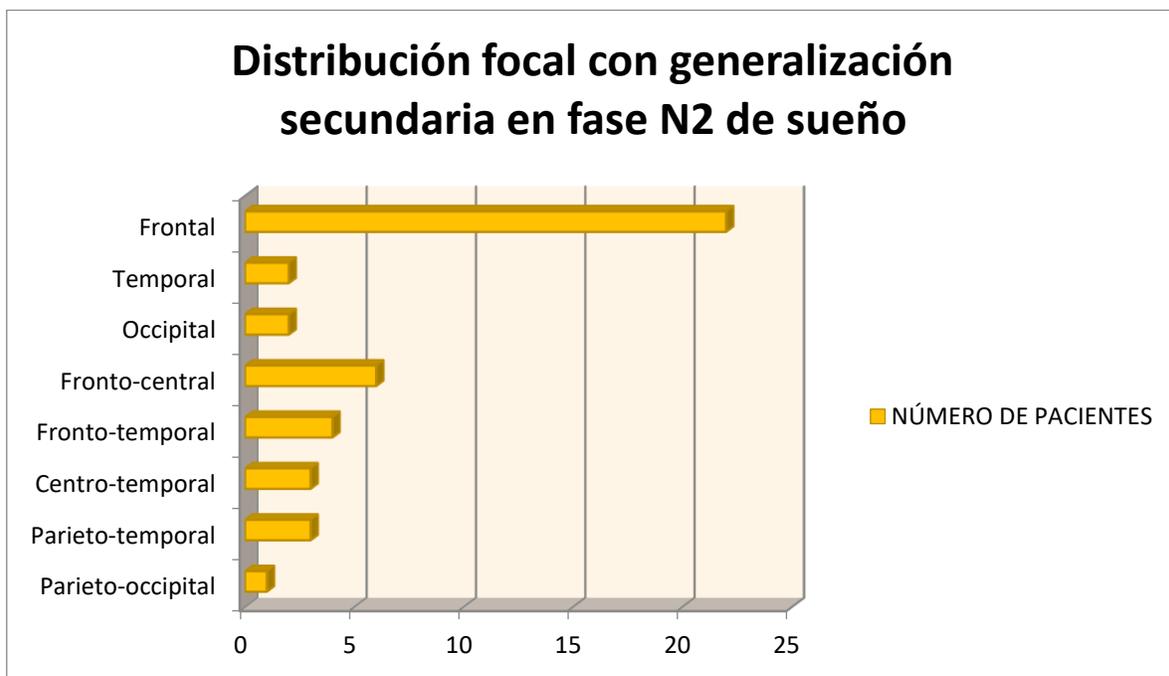


Grafico 4. Localización focal con generalización secundaria en fase N2 de sueño

El hallazgo más importante a nivel topográfico consiste que lóbulo frontal fue predominante en pacientes con actividad anormal focal como en aquellos donde inicia de forma focal y posteriormente cursa con generalización secundaria.

Por último, no fue posible realizar una clasificación de acuerdo a los grafoelementos epileptiformes ya que observamos que durante todo el trazo la

actividad paroxística puede componerse de diferentes combinaciones de ellos en un mismo paciente.

DISCUSIÓN

La epilepsia en la edad pediátrica continúa siendo uno de los padecimientos neurológicos más frecuentes en la actualidad y que afectan gravemente la calidad de vida, la calidad de sueño y la cognición. Es importante que el abordaje de estudio de un niño quien inicia con crisis convulsivas recurrentes involucre al Pediatra, Neurólogo pediatra, Neuropsicólogos y Neurofisiólogos clínicos para una adecuada semiología y clasificación del tipo de epilepsia.

Esto nos lleva al punto fundamental de realizar la presente investigación donde, de acuerdo a la clasificación actual de la ILAE, la epilepsia focal en la edad pediátrica esta infradiagnosticada y por lo tanto impacta en el manejo, seguimiento y resultados cognitivos a corto y largo plazo.

El advenimiento de la Neurofisiología cobra importancia en la realización del Electroencefalograma digital como herramienta auxiliar de diagnóstico, apoyando a la identificación del foco epileptiforme.

La población objetivo para esta investigación fue la edad preescolar y escolar. La muestra total de 110 pacientes, con mayor frecuencia de presentación sobre la edad escolar con 59% del total de la muestra y una media de 7 años 9 meses. Nieto y colaboradores¹⁰ refieren que el 40% de la Epilepsia en la edad pediátrica se concentra en estas edades con claro predominio de la etapa escolar.

Nieto y colaboradores¹⁰ concluyen que en estas etapas de la vida predomina el género masculino en frecuencia del 50 al 60% de la epilepsia focal, congruente con lo observado en nuestro estudio con un ligero predominio sobre el sexo masculino 58% versus género femenino 42%.

Identificamos actividad paroxística focal en 95 niños y solo en 3 asincrónica de los grafoelementos de sueño, del total de la muestra de 110 pacientes, posteriormente logramos identificar que la actividad focal presentó generalización secundaria

durante la fase N2 de sueño, dividimos en 2 grupos a los pacientes en estudio; en el primero colocamos pacientes con actividad focal durante todo el trazo y en el segundo grupo quedaron ubicados los pacientes con generalización secundaria de la actividad paroxística.

Analizamos que en ambos grupos el lóbulo frontal concentra la mayor parte de los casos con actividad epileptiforme, en contraste con lo reportado por algunos autores (Douglas 2017, Curtis 2015)^{5,6} donde describen que el lóbulo temporal predomina como la región anatómica lobar más frecuente y causante de la mayor parte de las epilepsias focales en la edad pediátrica, seguido del lóbulo frontal en frecuencia.

Bakke¹¹ en 2011 realizó un estudio donde se puede observar que en su muestra de 35 pacientes las regiones anatómicas con predominio de actividad paroxística eran lóbulo temporal, región fronto-central y centro-temporal en orden de frecuencia, nuevamente documentando que en nuestra investigación encontramos el predominio franco del lóbulo frontal, seguido de la región fronto-central y lóbulo temporal como los principales sitios de inicio de actividad focal.

En relación a lo anterior es conveniente considerar que no se debe subestimar al lóbulo frontal como el predominante sitio de inicio de actividad anormal focal en los niños, en segundo punto es relevante que todos los estudios de Electroencefalograma se consideren incluir la fase N2 de sueño por ser una etapa donde se genera mayor actividad epileptiforme.

Douglas⁵ en 2017 comenta que la actividad epiléptica interictal, sobre todo en el lóbulo temporal, se expresa por predominio de puntas y ondas agudas como grafoelementos epileptiformes. Sin embargo, identificamos que no existe un predominio de algún grafoelemento e incluso un mismo paciente puede presentar combinación de estos durante el mismo trazo.

Por último, es importante señalar que el 11% (n=12) del total de los pacientes, quienes tienen diagnóstico clínico de epilepsia focal, el trazo Electroencefalográfico

se observó sin presencia de alguna alteración, explicado por qué los pacientes que recibimos en el servicio de Neurofisiología clínica son pacientes de seguimiento.

CONCLUSIÓN

La muestra final incluyó 110 registros de EEG realizados en pacientes con diagnóstico de crisis focales y grafoelementos epileptiformes en fase N2 de sueño.

La edad de evaluación oscilo entre 2 años 2 meses y 11 años 11 meses, con una media de 7.9 años. La edad preescolar representó el 41% y la edad escolar el 59%. El sexo masculino representó el 58% y el sexo femenino el 42%.

Del total de 110 registros, 98 (89%) se encontraron anomalías electroencefalograficas en fase N2 de sueño y 12 (11%) se reportaron normales en todo el registro. De los 98 registros donde encontramos anomalías, 95 de ellos (97%) se identificó en el trazo electroencefalográfico actividad paroxística focal durante la fase N2 de sueño y en 3 (3%) se encontró disfunción por asincronía de los grafoelementos de sueño.

La actividad paroxística tuvo dos comportamientos, focal (55 %) y focal con generalización secundaria (45 %).

En el grupo donde la actividad paroxística permaneció focal, el Lóbulo frontal representa 34% de los casos, seguido del lóbulo temporal con el 15%, posteriormente la región Fronto-central 13%, región Parieto-occipital 10%, Lóbulo occipital 8%, región Temporo-occipital 6%, región Fronto-temporal y Parieto-temporal, ambos con el 4%, por último, Lóbulo parietal, región Centro-temporal y Centro-parietal con el 2% cada uno.

En el segundo grupo con actividad focal y generalización, el Lóbulo frontal representó el 51%, seguido de la región Fronto-central con el 14%, posteriormente región Fronto-temporal 9%, región Centro-temporal y Parieto-temporal ambos con el 7%, Lóbulo temporal y occipital 5% cada uno y por último la región Parieto-occipital con el 2%.

Nuestro estudio aporta evidencia donde el Lóbulo frontal se comporta como la región anatómica con mayor expresión de actividad paroxística focal, dejando en segundo lugar al Lóbulo temporal en pacientes con actividad focal durante todo el trazo y a la región Fronto-central en paciente con actividad focal y generalización secundaria.

Es necesario resaltar que siempre debería incluirse la fase N2 de sueño en cualquier registro de electroencefalograma, ya que es aquí donde se observa un incremento de la actividad paroxística sobre todo hablando de la actividad anormal del lóbulo frontal.

El análisis morfológico de grafoelementos anormales evidenció tanto que un paciente puede presentar combinaciones de grafoelementos dentro el mismo registro, como que los lóbulos y las regiones anatómicas previamente descritas presentan variedad de elementos anormales. Estas variaciones impiden establecer alguna relación específica entre algún grafoelemento específico y algún lóbulo particular.

COMENTARIOS FINALES

Nuestros resultados muestran la importancia de contar con el apoyo del estudio Electroencefalografico en el abordaje y seguimiento de los niños con crisis focales en este hospital.

Es importante actualizar la información con la que se cuenta de investigaciones previas donde se representa al lóbulo temporal como la región anatómica predominante y generadora de actividad epiléptica focal, con nuestro estudio demostramos un panorama diferente que puede estar modificando en la actualidad y reforzamos la idea de que un estudio Electroencefalografico completo es aquel que contempla la fase de sueño por ser una etapa fundamental para mayor identificación de actividad epileptiforme en los niños.

La mayoría de los pacientes que se presentan al servicio se les realiza Electroencefalograma interictal, por lo que estos registros son una excelente herramienta diagnóstica y demuestra la presencia de actividad epileptiforme eléctrica a pesar de no contar con un correlato clínico.

Esta investigación abre el camino para realizar futuros estudios donde se documente la actividad paroxística en vigilia y su comportamiento en sueño en un mismo paciente, estando seguros que mejorara la calidad de la atención en el Hospital de Pediatría del CMN siglo XXI.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Meses	Actividad	Producto
Mayo 2020	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Reconocimiento de la problemática. ➤ Planteamiento del problema. ➤ Búsqueda de la bibliografía. ➤ Redacción del protocolo. 	Protocolo de investigación.
Junio-Julio 2020	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Revisión de protocolo con asesor. ➤ Correcciones. 	Identificar errores o sesgos dentro de la temática del protocolo. Complementar el protocolo
Agosto 2020	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Subir protocolo a SIRELCIS 	Evaluación del protocolo.
Enero a marzo 2021	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Correcciones ➤ Aprobación del protocolo 	Aprobación del protocolo.
Abril a mayo 2021	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Recolección y análisis de resultados. 	Base de datos y análisis estadístico.
Mayo a junio 2021	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Recolección y análisis de resultados. ➤ Discusión de resultados. ➤ Redacción de discusión y conclusiones. ➤ Informe técnico 	Análisis y Discusión. Conclusiones
Junio-Julio 2020	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Redacción de escrito final. ➤ Redacción de manuscrito. ➤ Presentación de seminario. 	Culminación de la Tesis por escrito. Presentación de resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.** - Fisher, R. et al. Instrucción Manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 531-542. USA
- 2.** - EpilepsyDiagnosis.org, Diagnostic Manual. ILAE. USA
- 3.** - Stevens, C and Stafstrom, C. Pharmacotherapy for Focal Seizures in Children and Adolescents. *Drugs*. 2018: 1-17. USA
- 4.** - Niedermeyer E., Lopes Da Silva F. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. 5 Ed. Philadelphia; London: Lippincott William & Wilkins; 2004.
- 5.** - Douglas, R. Chap 32. Focal epilepsies. *Pellock's Pediatric Epilepsy, Diagnosis and Therapy*. Fourth edition. Springer, 2017
- 6.** - Curtis, M and Avoli, M. *Initiation, Propagation and Termination of Partial (Focal) Seizures*. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2015: 1-15. Italy
- 7.** - Kariuki, S. et al. Electroencephalographic features of convulsive epilepsy in Africa: A multicenter study of prevalence, pattern and associated factors. *Clinical Neurophysiology*. 2016; 127: 1099- 1107. Kenya
- 8.** - Carvalho, G. Actualización en Epilepsia. *Medicine*. 2019; 12 (72): 4222-31. España
- 9.** - Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su Título Segundo "De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos", capítulo primero, artículo 17, párrafo 3; publicado en el Diario Oficial de la Federación el 04/01/2013.
- 10.** - Nieto, M. et al. Epilepsia y síndromes epilépticos del preescolar y del escolar. *Asociación Española de Pediatría*. 2008; 4: 28-28. España
- 11.** - Bakke, K. et al. Levetiracetam reduces the frequency of interictal epileptiform discharges during NREM sleep in children. 2011. *Journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2011; 12: 532-538. Noruega.