



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS  
FACULTAD DE MEDICINA**

**SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA DE MÉXICO  
HOSPITAL ESPAÑOL**

**TÍTULO DEL TRABAJO RECEPCIONAL:**

**ASOCIACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE BASE EN EL  
ELECTROENCEFALOGRAMA NEONATAL CON LA EVALUACIÓN DE  
MOVIMIENTOS GENERALES EN NIÑOS RECIÉN NACIDOS**

**TRABAJO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALIZACIÓN EN NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA**

**TESISTA:**

**GUILLERMO VARGAS LÓPEZ**

**ASESOR:**

**DR. CARLOS ARMANDO TELLO VALDÉS**



**HOSPITAL ESPAÑOL**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.  
ENERO 2022**

**NÚMERO DE REGISTRO: ENS-2021-T040**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



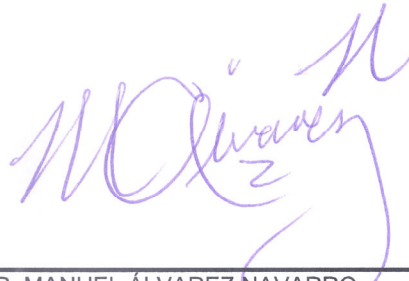
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

**APROBACIÓN DE TESIS**



---

DR. MANUEL ÁLVAREZ NAVARRO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL ESPAÑOL



---

DR. CARLOS ARMANDO TELLO VALDÉS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA  
HOSPITAL ESPAÑOL



---

DR. CARLOS ARMANDO TELLO VALDES  
DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS



---

DR. GUILLERMO VARGAS LÓPEZ  
AUTOR DE TESIS



# 1 INDICE

2	ÍNDICE DE ILUSTRACIONES .....	4
3	RESUMEN .....	5
4	ANTECEDENTES .....	6
5	MARCO TEORICO.....	9
6	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	32
7	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	33
	<b>7.1</b> <b>Pregunta de investigación principal</b> .....	33
	<b>7.2</b> <b>Preguntas de investigación secundarias</b> .....	33
8	JUSTIFICACIÓN .....	34
9	OBJETIVOS .....	36
	9.1    Objetivo general .....	36
	9.2    Objetivos específicos.....	36
10	HIPÓTESIS .....	37
	<b>10.1</b> <b>Hipótesis nula</b> .....	37
	<b>10.2</b> <b>Hipótesis alterna</b> .....	37
11	MATERIAL Y MÉTODOS .....	38
	11.1   Diseño del estudio .....	38
	11.2   Lugar de estudio .....	38
	11.3   Población de estudio: .....	38
	11.3.1  Unidad de análisis:.....	38
	11.4   Selección de la muestra: .....	38
	11.5   Cálculo de tamaño de muestra .....	38
	11.6   Criterios de selección .....	38
	11.6.1  Criterios de inclusión .....	38
	11.6.2  Criterios de exclusión.....	38
	11.6.3  Criterios de eliminación .....	39
	11.7   Variables del estudio .....	39
	11.7.1  Variables demográficas .....	39
	11.7.2  Variables de interés.....	40
	11.8   Metodología general del estudio .....	40
	11.9   Instrumentos de medición .....	41
	11.10  Plan de análisis estadístico .....	41
	11.10.1  Fase I (análisis descriptivo).....	41
	11.10.2  Fase II (análisis inferencial).....	41
12	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	42
	12.1   Riesgo de la investigación.....	42
	12.2   Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto.	42

12.3	Confidencialidad .....	43
12.4	Forma de selección de los participantes.....	43
12.5	Conflictos de interés.....	43
13	RESULTADOS.....	44
13.1	Caracterización de la población de estudio .....	44
13.2	Resultados de los registros electroencefalográficos:.....	45
13.3	Resultados de la escala de GMA.....	46
13.4	Asociación entre los resultados del EEG neonatal y la escala de GMA .....	46
14	DISCUSIÓN .....	48
15	CONCLUSIONES .....	50
16	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51

## 2 ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

<b>Ilustración 1.</b>	Neuronas piramidales corticales .....	9
<b>Ilustración 2.</b>	La sinapsis excitadora de la corteza que usa glutamato como neurotransmisor.....	10
<b>Ilustración 3.</b>	La sinapsis inhibitoria cortical que usa GABA como neurotransmisor. ....	10
<b>Ilustración 4.</b>	Deflexión negativa (hacia arriba) por contacto sináptico glutamatérgico superficial (A) y por contacto sináptico gabaérgico profundo (B).....	11
<b>Ilustración 5.</b>	Deflexión positiva (hacia abajo) por contacto sináptico gabaérgico superficial (A) y por contacto sináptico glutamatérgico profundo (B).....	12
<b>Ilustración 6.</b>	Sincronización y desincronización cortical.....	13
<b>Ilustración 7.</b>	Ejemplos de montajes neonatales .....	14
<b>Ilustración 8.</b>	Características de la actividad de base del EEG neonatal .....	16
<b>Ilustración 9.</b>	Duración y amplitud normal del intervalo IIB.....	17
<b>Ilustración 10.</b>	Clasificación del voltaje de la actividad de base.....	19
<b>Ilustración 11.</b>	Ejemplos de las siete calificaciones de la clasificación de la actividad de base del EEG neonatal. ....	29
<b>Ilustración 12.</b>	Tendencia de correlación entre el sistema de clasificación de la actividad de base del EEG neonatal y la evaluación de la escala de GMA .....	47

### 3 RESUMEN

*Antecedentes:* Alrededor de un tercio de los niños de tres a cuatro años no lograrán un adecuado desarrollo por lo que identificar de forma temprana a los recién nacidos con alto riesgo de daño neurológico y de estos quienes son más susceptibles a padecer en el futuro de problemas y trastornos del desarrollo es fundamental para procurar su bienestar. El electroencefalograma (EEG) es una herramienta muy útil en el periodo neonatal para establecer el pronóstico del recién nacido con alto riesgo de daño neurológico, siendo la actividad de base la característica más importante para predecir el desenlace neurológico final. Además, la Prechtl's Assessment of General Movements (GMA), ha demostrado tener las mejores propiedades psicométricas, buena utilidad clínica y excelente capacidad predictiva, siendo capaz de tener un excelente valor predictivo para establecer una sospecha muy precoz de un problema o trastorno del neurodesarrollo al ser comparada contra la exploración neurológica neonatal, el ultrasonido transfontanelar y la IRM cerebral. Sin embargo, se desconoce cuál es la relación que podría existir entre las anomalías de la actividad de base del EEG neonatal con la evaluación de la escala de GMA.

*Objetivo:* Determinar la asociación que existe entre las anomalías de la actividad de base del electroencefalograma neonatal y las alteraciones cualitativas de los movimientos generales en recién nacidos pretérmino y de término.

*Material y métodos:* Estudio observacional, transversal, retrolectivo, analítico que compara las anomalías de la actividad de base del electroencefalograma neonatal contra las alteraciones cualitativas de los movimientos generales en recién nacidos de pretérmino y de término del servicio de neonatología del Hospital Español. Se determinaron las anomalías de la actividad de base del electroencefalograma neonatal a través de un sistema de calificación de la actividad de base del EEG neonatal y las alteraciones cualitativas de los movimientos generales a través de la evaluación de la escala de GMA. El análisis estadístico se realizó en una fase I de análisis descriptivo e inferencial univariado donde utilizamos la prueba de Kolmogorov-Smirnov y una fase II de análisis inferencial bivariado mediante la prueba exacta de Fisher y Tau C de Kendall. Se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 25.

*Resultados:* Un total de 32 pacientes ingresaron al estudio, 11 femeninos (34.4%) y 21 masculinos (65.6%). La mediana de la edad gestacional al nacimiento fue de 35.3 SDG (27.2 - 39.5 SDG), Apgar al primer minuto con mediana de 9 (3-9) y a los cinco minutos de 9 (5-9). Un total de 20 (63%) estudios fueron reportados como anormales y los restantes 12 (37%) como normales. En la evaluación de la escala de GMA, solo fue posible evaluar a 30 pacientes, 16 (53%) fueron normales y 14 (47%) anormales. Con respecto a la asociación entre el resultado de la actividad de base del EEG y las alteraciones cualitativas en la escala de GMA, encontramos que un resultado anormal en la escala de GMA se asocia de forma significativa con un resultado anormal en la actividad de base del EEG [OR = 25.7 (IC 95% = 3.6 - 181.4),  $p \leq 0.001$ ], especialmente cuando se han presentado movimientos espasmódicos-sincronizados [OR = 63.0 (IC 95% = 4.9 - 800.7),  $p \leq 0.001$ ]. Además, encontramos que una mayor afección en la escala de movimientos generales se relaciona con una mayor afección en la actividad de base del EEG neonatal (Coeficiente T = 0.65,  $p \leq 0.001$ ).

*Conclusiones:* Existe en nuestra muestra, una fuerte asociación entre la actividad de base del EEG neonatal con la evaluación de la escala de GMA. Un resultado anormal en la actividad de base del EEG neonatal se asocia fuertemente con la presencia de movimientos espasmódicos-sincronizados. Además, encontramos que una mayor afección en la escala de movimientos generales se relaciona con una mayor afección en la actividad de base del EEG neonatal.

Palabras clave: ELECTROENCEFALOGRAMA NEONATAL, MOVIMIENTOS GENERALES, NEURODESARROLLO, ALTO RIESGO DE DAÑO NEUROLÓGICO

## 4 ANTECEDENTES

La vigilancia del desarrollo es una parte sumamente importante del quehacer diario del personal de salud que se dedica a la atención y cuidado de la infancia. Dworking definió la vigilancia del desarrollo como *“un proceso flexible y continuo mediante el cual profesionales expertos en desarrollo infantil realizan una serie de observaciones sobre las habilidades del niño durante la consulta médica”* (Dworking, 1993). Los componentes de esta vigilancia del desarrollo deben incluir: atender las dudas de los padres, obtener los datos más relevantes de la historial de desarrollo del niño, realizar evaluaciones precisas para obtener información detallada y compartir opiniones e inquietudes con otros profesionales de la salud (American Academy of Pediatrics: Committee on Children With Disabilities, 2001).

Identificar de forma temprana los problemas y trastornos del desarrollo es fundamental para el bienestar de los niños y sus familias. Es una función sumamente importante para el médico pediatra e implica una gran responsabilidad para todos los profesionales de la salud infantil. El retraso en el desarrollo puede ser causado por diversas condiciones médicas y su presencia indica un mayor riesgo de otras complicaciones. Su identificación de forma temprana permitirá una mejor evaluación, así como un diagnóstico y tratamientos oportunos. Sin embargo, a pesar de que hace varias décadas personalidades como Illingworth y Haggerty señalaron que la nueva morbilidad de la práctica pediátrica serían los problemas del desarrollo, de la conducta o del ámbito psicosocial, todavía resulta difícil de precisar en la actualidad cuál es la mejor manera de identificar a los niños con dichas situaciones. (Sices, Feudtner, McLaughlin, Drotar, & Williams, 2003).

En un artículo de Sally Grantham-McGregor, mediante un modelo matemático que utilizo los datos de desnutrición y pobreza de diversos países en vías de desarrollo, se estimó que alrededor de 219 millones de niños menores de 5 años durante el año 2004 no habrían logrado alcanzar su máximo potencial de desarrollo (Grantham-McGregor S. , y otros, 2007). Si bien, la pobreza y la desnutrición son predictores críticos del bienestar de los niños a corto y largo plazo, estos sólo pueden explicar de manera muy limitada la variabilidad de las características cognitivas y socioemocionales de los niños. Además, en el estudio de Dana Charles McCoy, basado en informes poblacionales sobre las habilidades y la conducta temprana de los niños, se detectó que aproximadamente un tercio de aquellos que tiene una edad de tres a cuatro años en países de bajos y medianos ingresos económicos no lograron alcanzar los hitos del desarrollo cognitivos y/o socioemocionales básicos esperados para su edad durante el año 2010. Los puntajes bajos en diversas pruebas de desarrollo se concentraron principalmente en aquellas áreas del planeta donde existe una alta y continua exposición a factores de riesgo tales como: enfermedades infecciosas, desnutrición, pobreza, baja disponibilidad de recursos educativos y atención médica de baja calidad. De esta manera, se estimó que casi el 38% de los niños del sur de Asia y el 44% del África subsahariana tuvieron un desarrollo infantil bajo (McCoy, y otros, 2016).

Si bien, la mayoría de los niños del mundo viven en países en vías de desarrollo y por ende pueden tener un alto riesgo de retraso en el neurodesarrollo, se sabe muy poco sobre la incidencia, prevalencia y etiología de los problemas y/o trastornos del desarrollo en estos países. Al parecer, algunos tipos de retraso son más comunes en aquellos países con bajos ingresos económicos al ser comparados con aquellos que son más ricos, además de tener una mayor probabilidad de que sus niños padezcan algún tipo morbilidad asociada y/o se presente una mortalidad temprana. La mayoría de los estudios sobre el retraso del desarrollo y la discapacidad intelectual en países de bajos ingresos económicos muestran prevalencias superiores a cinco por cada 1000 niños, mientras que en países industrializados se observa de manera constante una prevalencia e incidencia muy por debajo de esto (Costello, Foley, & Angold, 2006).

En México para el año 2014, se contabilizó un total de 39.2 millones de niños y adolescentes, de los cuales 28.6 millones se encontraban en edad escolar para educación básica; de éstos, 1.9% presentó algún tipo de discapacidad profunda y 4.7% algún tipo de limitación para su vida cotidiana, según los datos de la Encuesta Nacional de Dinámica Demográfica 2014. Además, la encuesta indicó que 6.5% de los niños y jóvenes presentaron dificultades para aprender, recordar o concentrarse, síntomas característicos de diversos problemas y/o trastornos del desarrollo. Desafortunadamente, en México no se cuenta hasta la fecha con criterios de homologación diagnóstica en todos los niveles de atención en salud, no existe un plan de vigilancia epidemiológica relacionado con el desarrollo infantil y no se solicita a los distintos perfiles profesionales de la salud involucrados en su diagnóstico y/o tratamiento que se apeguen a algún tipo de guía de práctica clínica. Esta situación ha limitado establecer la incidencia y prevalencia en México de los problemas y trastornos del desarrollo (Lara-Cruz, y otros, 2020).

Varios estudios señalan la importancia de detectar de forma temprana los problemas del desarrollo, sobre todo en niños muy pequeños. Estos problemas y/o trastornos del desarrollo no son más que una serie de categorías diagnósticas que indican su condición de aparición temprana y que tiende a disminuir con la edad pero que persisten durante toda la vida del individuo. Realizar pruebas de tamizaje o evaluaciones diagnósticas tempranas en recién nacidos y lactantes en riesgo es sumamente importante para prevenir una mayor severidad y tiempo de intervención. Para esto, es necesario implementar medidas e instrumentos integrales que brinden una adecuada oportunidad para elaborar perfiles funcionales individuales (Manolova, 2017).

Una solución a esta problemática es identificar de manera clara quienes son aquellos recién nacidos que tienen un alto riesgo de daño neurológico. Este concepto nace en Inglaterra en 1960, y es definido como *“todo aquel niño que, dados sus antecedentes pre, peri o postnatales tiene una mayor probabilidad de presentar en los primeros años de la vida problemas de desarrollo, ya sean cognitivos, motores, sensoriales o del comportamiento, pudiendo ser éstos transitorios o definitivos”*. Según la OMS, entre un tres al cinco por ciento de todos los embarazos se consideran de alto riesgo y aproximadamente el 12 % son de riesgo moderado. Estas cifras se correlacionan con los recién nacidos fruto de dichos embarazos: entre un 10 - 12 % de los recién nacidos necesitan ingresar a una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y de estos, un tres a cinco por ciento tienen un alto riesgo de daño neurológico. Debemos recordar que los avances en la medicina perinatal y las mejoras en la atención al embarazo, parto y recién nacido de riesgo, en los últimos 20 años, han originado una disminución de la mortalidad neonatal en un 15 al 30 %. El recién nacido con alto riesgo de daño neurológico necesitará un seguimiento neuroevolutivo, desde el nacimiento hasta la edad escolar, con el fin de detectar precozmente alteraciones en su desarrollo e iniciar una atención precoz. El seguimiento y la atención integral al recién nacido de riesgo neurológico forma una parte esencial de los programas de atención temprana, la cual incluye un conjunto de actividades organizadas y coordinadas que, al intervenir en las etapas más precoces de la vida sobre las situaciones de riesgo o cuando existen lesiones establecidas, consiguen que el niño desarrolle el máximo nivel de bienestar bio-psico-social y de capacidad de funcionamiento (Ramos Sánchez & Márquez Luque , 2000).

La importancia de hablar del alto riesgo de daño neurológico radica en los fundamentos de la formación de la arquitectura cerebral, la cual se establece desde edades muy tempranas de la vida a través de las interacciones dinámicas que existen entre las influencias genéticas, biológicas y psicosociales sobre el niño. Los factores biológicos y psicosociales afectan tanto el momento como el patrón de expresión de los genes, lo que puede alterar la estructura, función y desarrollo del cerebro. Los factores de riesgos asociados a la pobreza, la falta de estimulación temprana o el estrés oxidativo excesivo definitivamente afectan el desarrollo del cerebro provocando una desregulación del sistema



hipotalámico-pituitario-adrenocortical y cambian la actividad eléctrica cerebral, repercutiendo esto en la eficiencia del procesamiento cognitivo. La influencia de estos factores de riesgo puede comenzar desde el periodo prenatal ya que el cerebro fetal se encuentra bajo el influjo de distintos factores exógenos que producen un estrés materno excesivo. A menudo, dichos factores coexisten y persisten por un largo tiempo, lo que lleva al cerebro de los niños a una exposición a múltiples riesgos de manera acumulativa. Dada las condiciones genéticas, individuales o ambientales de cada sujeto, el efecto de dichos factores de riesgos puede variar según las características individuales o ambientales. Se sabe que, cuanto mayor es la exposición a los factores de riesgos acumulativos mayor será la desigualdad, lo que sugiere que intervenciones tempranas que mitiguen el efecto de dichas situaciones de riesgo lograrán prevenir la desigualdad de manera más efectiva que aquellas intervenciones más tardías. El retraso del desarrollo en una o más áreas del desarrollo durante la primera infancia colocan a los niños en una trayectoria de calidad de vida más baja, con múltiples implicaciones negativas para su funcionamiento cognitivo y psicosocial, pobres logros educativos y bajos ingresos económicos, lo que contribuye a perpetuar el ciclo de la desigualdad de forma continua (Walker S. P., y otros, 2011).

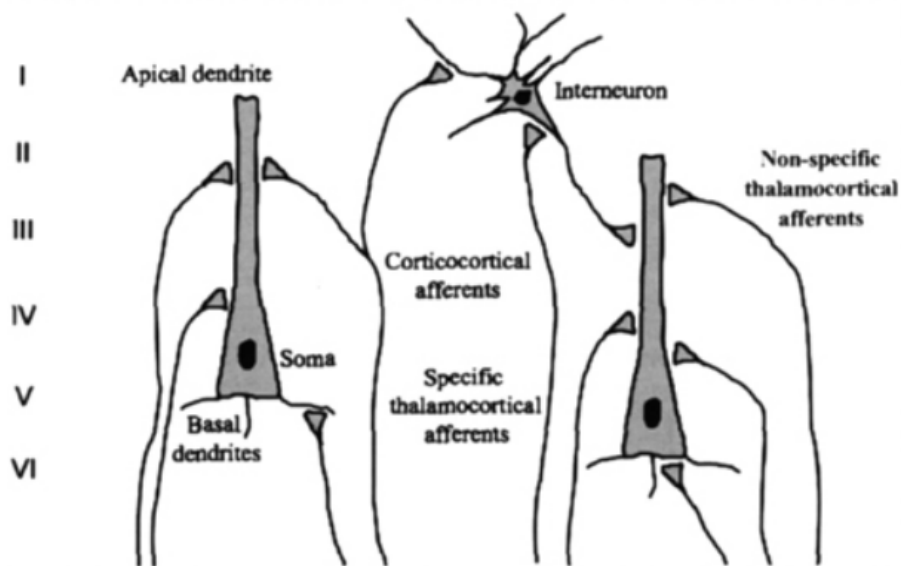
La población de recién nacidos es altamente susceptible a las implicaciones negativas de una prolongada y acumulativa exposición a distintos factores de riesgo. La sustancia blanca cerebral es particularmente vulnerable a diversas lesiones ocasionadas por dicha exposición y estas pueden estar asociadas con desaferentación neuronal primaria o secundaria. Las distintas lesiones cerebrales del periodo neonatal como las alteraciones en el desarrollo cerebral temprano y tardío, principalmente en el recién nacido prematuro, se asocian a anormalidades del desarrollo tales como problemas en la atención, la memoria, el lenguaje y el funcionamiento motor. Dichas alteraciones funcionales probablemente se deben a alteraciones estructurales en la conectividad cerebral de la sustancia blanca y el procesamiento neuronal. Con respecto al factor de riesgo de la prematuridad, diversos estudios han demostrado que ante una edad gestacional más temprana se observa una integración más pobre, mayor segregación e interrupciones más persistentes de la conectividad cerebral durante los primeros siete años de vida. Con relación al antecedente de infección perinatal se ha encontrado una menor densidad conectómica en regiones frontales. La displasia broncopulmonar se asocia con menores conexiones de la circunvolución temporal inferior con la amígdala y la corteza orbitofrontal en el hemisferio izquierdo. Con respecto a la restricción del crecimiento intrauterino, se ha observado una pobre conectividad estructural tanto al año como a los seis años, lo que se ha relacionado con peores puntajes del desarrollo infantil (Thompson, y otros, 2016).

## 5 MARCO TEORICO

El cerebro humano contiene más de 100 mil millones de neuronas, la mayoría de las cuales tienen la capacidad de influir sobre muchas otras y es a través de este proceso de comunicación, denominado señalización, que se genera la actividad eléctrica lo que da como resultado el electroencefalograma (EEG) humano. La neurofisiología clínica se basa en el registro tanto de la actividad eléctrica espontánea (ej. el EEG) como de la actividad eléctrica obtenida por estimulación (ej. los potenciales evocados). La señalización eléctrica dentro de estos circuitos neuronales es la responsable de la actividad eléctrica tanto espontánea como evocada que se mide de forma rutinaria en un laboratorio de neurofisiología clínica (Holmes & Khazipov, 2007).

La actividad eléctrica registrada por el EEG sobre el cuero cabelludo es generada por grupos neuronales localizados sobre la corteza cerebral que están orientados de manera similar en la cercanía del electrodo de registro. Cada electrodo registra la actividad de 6 cm<sup>2</sup> de superficie de la corteza cerebral. La mayor parte de esta actividad eléctrica es generada por las neuronas piramidales. Estas neuronas tienen sus cuerpos celulares ubicados principalmente en las capas III y V de la corteza cerebral (**Ilustración 1**). La actividad eléctrica registrada por el EEG en el cuero cabelludo representa la suma de los potenciales postsinápticos inhibitorios (PPSI) y excitadores (PPSE) de miles de células piramidales que se encuentran en la cercanía de cada electrodo de registro. La suma de esta actividad se representa como un campo con polos positivos y negativos (dipolo). El vector del dipolo, es decir la dirección del flujo de energía, es paralelo a la orientación de las neuronas piramidales que generan dicha actividad (Louis, y otros, 2016).

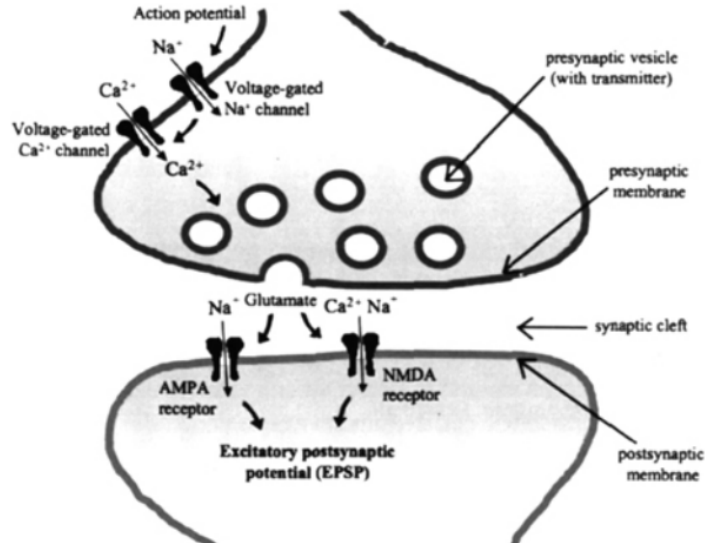
**Ilustración 1.** Neuronas piramidales corticales



Los potenciales postsinápticos se originan cuando el potencial de acción presináptico se inicia por la apertura de los canales voltaje dependientes de Na<sup>+</sup> en la neurona presináptica, lo que ocasionará la apertura de los canales de Ca<sup>++</sup> activados por voltaje en la terminal presináptica y esto desencadenará el ingreso del Ca<sup>++</sup> al interior de la neurona y por ende, liberación de glutamato por las vesículas presinápticas en la hendidura sináptica para unirse a receptores específicos en la membrana postsináptica. Los receptores del ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y de N-metil-D-aspartato (NMDA) a los que se une el glutamato, son canales iónicos con conductancia para Na<sup>+</sup> o Na<sup>+</sup>/Ca<sup>++</sup>, respectivamente, lo que resulta en una corriente de entrada de iones positivos

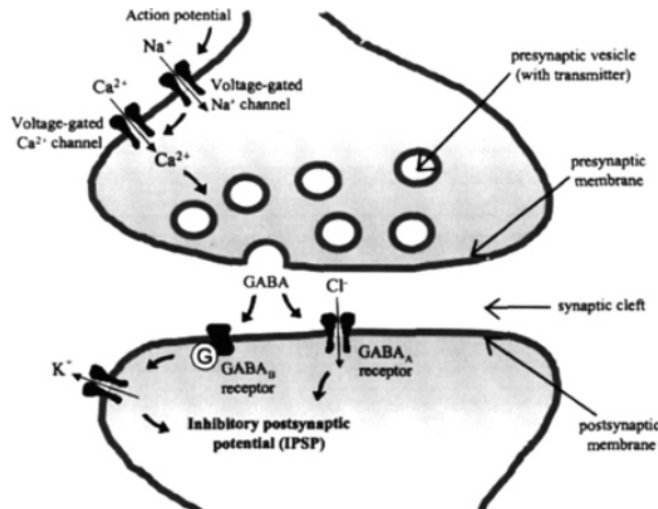
en la neurona postsináptica produciendo así un potencial positivo de despolarización, el PPSE (ver **Ilustración 2**). El PPSE registrado extracelularmente es negativo debido a la preponderancia en el exterior es de cargas negativas.

**Ilustración 2.** La sinapsis excitadora de la corteza que usa glutamato como neurotransmisor.



En contraste con esta sinapsis glutamatergica, se observa un PPSI en una sinapsis GABAérgica. El neurotransmisor inhibitor más importante, el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), se une a los receptores  $\text{GABA}_A$  (canales ionotrópicos de  $\text{Cl}^-$ ) y  $\text{GABA}_B$  (canales acoplados a proteínas G metabotrópicas que inducen la salida de  $\text{K}^+$ ) produciendo ambas corrientes iónicas un potencial de membrana negativo muy fuerte (hiperpolarización), también llamado PPSI. Este PPSI registrado extracelularmente es positivo debido a que la preponderancia en el exterior es de carga positiva, ver **Ilustración 3**.

**Ilustración 3.** La sinapsis inhibitoria cortical que usa GABA como neurotransmisor.

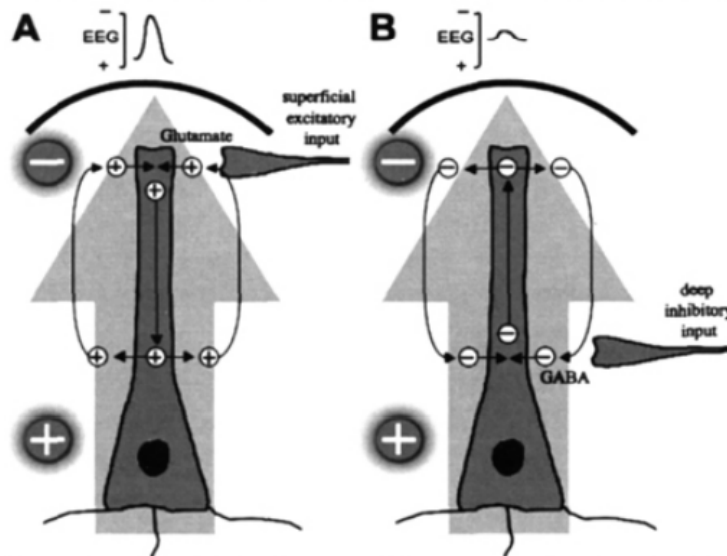


Las neuronas piramidales de la corteza cerebral son excelentes dipolos debido a su estructura anatómica única (una dendrita apical larga y perpendicular a la superficie cortical). La dirección de dicho dipolo está determinada por la ubicación superficial o profunda del contacto sináptico. Una

sinapsis excitadora (dada por glutamato) está rodeada de cargas negativas debido a la corriente catiónica ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ) de entrada que ocasiona. A medida que el PPSE se propaga a lo largo de la neurona, se produce un flujo capacitivo equivalente de carga positiva en la dendrita apical. Esto produce un potencial extracelular positivo que convierte a la neurona piramidal en un dipolo extracelular.

Una deflexión negativa (hacia arriba) se origina por un contacto sináptico excitador (por glutamato) superficial o un inhibidor (por GABA) profundo a las neuronas piramidales. En el primer caso, el de contacto sináptico glutamatérgico superficial, provoca un PPSE que se caracteriza por un ingreso de iones de carga positiva al interior de la neurona y por ende una polaridad negativa en el espacio extracelular. Las cargas positivas se esparcen dentro de la dendrita apical y, mediante el flujo capacitivo a lo largo de la dendrita, evocan una positividad extracelular distante de la sinapsis (es decir, en el soma). Esto produce un dipolo con polaridad negativa en el cuero cabelludo que por convención se muestra con una desviación hacia arriba. El mismo dipolo también se puede observar cuando un contacto sináptico gabaérgico profundo ya que en este, el PPSI provoca una corriente de entrada de iones negativos lo que conduce a una positividad extracelular, mientras que la corriente de salida del flujo capacitivo a lo largo de la dendrita apical provoca una polaridad extracelular negativa en el cuero cabelludo. Cuando esta última se compara contra la primera, la sinapsis excitadora superficial, la onda del EEG registrada es más pequeña porque su fuente generadora está más distante al cuero cabelludo y tiene un gradiente electroquímico más pequeño (ver **Ilustración 4**).

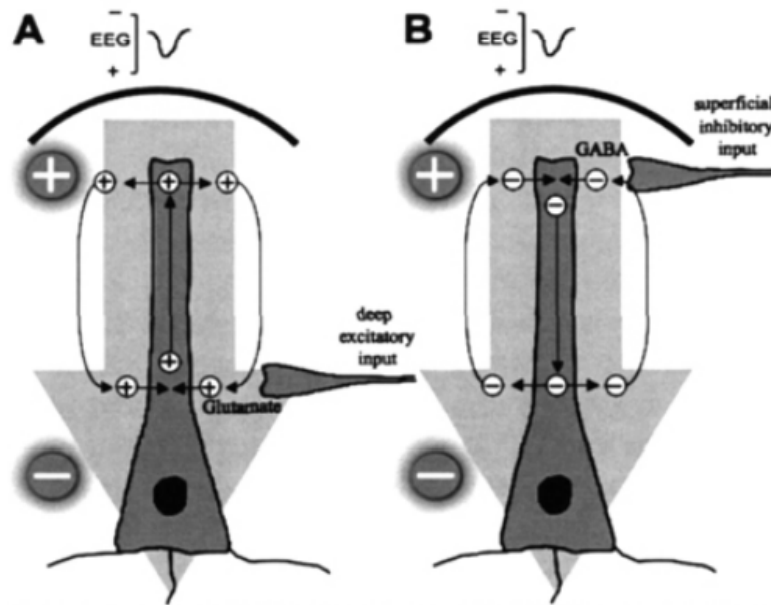
**Ilustración 4.** Deflexión negativa (hacia arriba) por contacto sináptico glutamatérgico superficial (A) y por contacto sináptico gabaérgico profundo (B)



Las deflexiones positivas (hacia abajo) se deben a sinapsis excitadoras profundas o sinapsis inhibitorias superficiales. Un contacto sináptico glutamatérgico profundo ocasionará un PPSE con su consiguiente ingreso de cargas positivas a la dendrita, lo que conducirá a una polaridad negativa en el espacio extracelular. Las cargas positivas se extienden dentro de la dendrita apical y, mediante el flujo capacitivo a lo largo de la dendrita, evocan una positividad extracelular distante de la sinapsis. Esto produce un dipolo con polaridad positiva en el cuero cabelludo que por convención se muestra con una desviación hacia abajo. Este mismo dipolo también se puede observar cuando se activa un contacto sináptico gabaérgico superficial, ya que en este a través del PPSI, ingresa a la dendrita una corriente de iones con carga negativa lo que produce a una carga positiva extracelular y una corriente

de salida del flujo capacitivo a lo largo de la dendrita apical provocando una polaridad extracelular negativa distante de la sinapsis (en el soma). Cuando esta última se compara contra la primera, la sinapsis inhibitoria superficial, la onda del EEG registrada es más pequeña porque su fuente generadora está más distante al cuero cabelludo y tienen un gradiente electroquímico más pequeño, ver **Ilustración 5**.

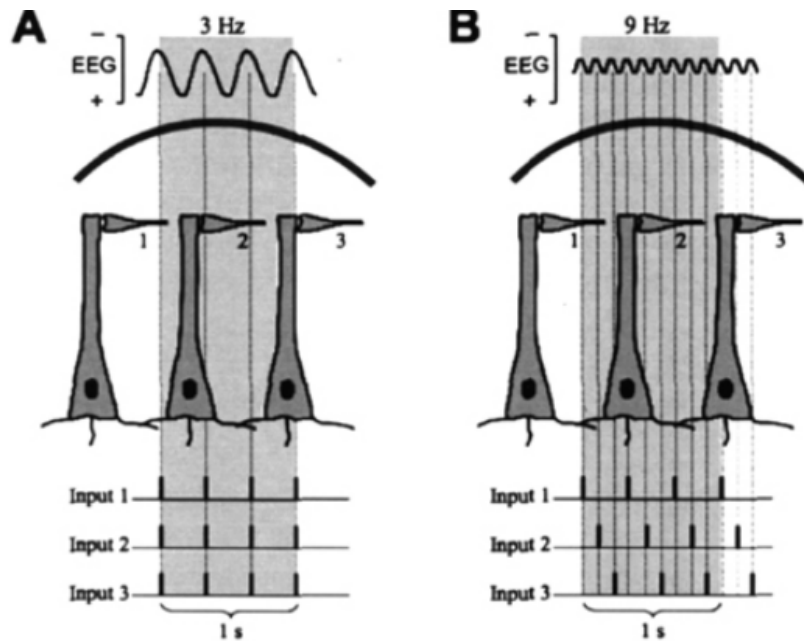
**Ilustración 5.** Deflexión positiva (hacia abajo) por contacto sináptico gabaérgico superficial (A) y por contacto sináptico glutamatérgico profundo (B)



Por tanto, el EEG es la suma de todos los potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores de las neuronas piramidales corticales que producen un dipolo vertical perpendicular al cuero cabelludo. Dado que el  $\text{Cl}^-$  y  $\text{K}^+$  son los portadores de carga principales del PPSI y tienen un gradiente electroquímico más pequeño que el  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{++}$  (portadores de carga del PPES), los PPSE son aquellos que predominan como generadores de las ondas del EEG. Además, dado que la corteza está conformada por circunvoluciones, las células piramidales en los giros de las estas forman dipolos horizontales que son vistos como "cargas neutras" por el electrodo del cuero cabelludo, por lo tanto, el EEG detecta preferentemente a aquellos dipolos piramidales que se localizan en la parte superior de las circunvoluciones o, con menor amplitud, dipolos piramidales verticales en la profundidad de un surco.

Los PPSE y los PPSI individuales son demasiado pequeños, por lo que se necesita un número suficientemente grande de estos que se presenten de forma simultánea y en la misma dirección para generar las ondas del EEG. Los potenciales postsinápticos superficiales de las aferencias talamocorticales inespecíficas son la principal fuente generadora del EEG. La actividad sináptica de estas aferencias está desincronizada y cuanto más sincronizada este, mayor será la amplitud de las ondas del EEG, pero esto también implica que la frecuencia de las ondas disminuye, ver **Ilustración 6**.

**Ilustración 6.** Sincronización y desincronización cortical



Entonces, el EEG es la diferencia en voltaje entre dos diferentes registros en distinta ubicación trazados en el tiempo y esto representa la actividad eléctrica de los PPSE como de los PPSI de las neuronas piramidales, generada en la corteza cerebral y que es registrada por los electrodos colocados en el cuero cabelludo. Este registro electroencefalográfico es muy útil para el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades neurológicas. Por ejemplo, la presencia de actividad “epileptiforme” en el EEG de un paciente con sospecha de epilepsia si bien no establece el diagnóstico definitivo de epilepsia, es un factor más que debe tenerse en cuenta cuando se evalúa clínicamente a aquellos pacientes con este tipo de sospecha. En pacientes con trastornos del comportamiento o de otro tipo en quienes podríamos sospechar una etiología epiléptica, la presencia de dicha actividad incrementa la posibilidad de que los eventos sean realmente epilépticos. Además, en pacientes que ya cuenta con el diagnóstico de epilepsia, los hallazgos electroencefalográficos nos ayudan a su clasificación, identificar su origen epileptogénico focal o generalizado, orientar el tratamiento, proporcionar en cierta medida un posible pronóstico y dar seguimiento a la enfermedad (Kirschstein & Köhling, 2009).

Por otro lado, el registro electroencefalográfico en el periodo neonatal es de gran interés para la evaluación neurológica del recién nacido y es utilizado muy ampliamente en diversas situaciones tales como establecer el pronóstico del recién nacido con alto riesgo de daño neurológico. En 1933, Hans Berger afirmó que no había actividad eléctrica cerebral antes de los 35 días de vida. Cinco años más tarde, Smith demostró que los recién nacidos a término mostraban frecuencias de cuatro a siete Hz, mezcladas con ondas delta (dos a tres Hz) y ritmos de 12 - 14 Hz. En 1942, Lindsley publicó el registro de un feto de siete meses de edad gestacional, obtenido a través de la pared abdominal de la madre. Entre 1948 y 1953 Hugues y col., Gibbs y Gibbs así como Mai y Schaper, publicaron múltiples informes que diferenciaban los patrones de vigilia y sueño en el EEG neonatal. Schroeder y Heckel describieron los diferentes patrones de sueño. Mai y cols., describieron el trazo discontinuo. En 1953, C. Dreyfus-Brisac comenzó a estudiar el EEG de prematuros y al asociarse con N. Monod estudiaron el EEG normal y patológico del periodo neonatal. Con la introducción de la poligrafía neonatal, se logró agregar el registro electrocardiográfico (ECG), de los movimientos oculares (electro-oculograma), la frecuencia respiratoria y la electromiografía (EMG) (André, y otros, 2010).

Actualmente, con respecto a la técnica de registro del EEG neonatal, utilizamos las recomendaciones plasmadas en la *Guía 5 de la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica: Normas técnicas mínimas para la electroencefalografía pediátrica*. Deben utilizarse al menos 12 canales cerebrales de registro, así como dos o más canales dedicados a registrar variables “poligráficas” tales como el ECG y la frecuencia respiratoria. El uso del registro de los canales de poligrafía se basa en que los patrones del EEG observados en el neonato no están claramente relacionados con las etapas del ciclo de vigilia-sueño como en los adultos y niños mayores, por lo que utilizar dichas variables junto con el registro electroencefalográfico permite evaluar de manera precisa el estado bioconductual del recién nacido durante la grabación. Además, el registro poligráfico también es muy útil para identificar artefactos fisiológicos como para detectar otros problemas (ej. episodios de apnea). Los parámetros que se registran con mayor frecuencia junto con el EEG son el ECG, la frecuencia respiratoria, el electro-oculograma (EOG) y la actividad muscular mediante la EMG submentoniana.

Con respecto al número de electrodos y canales, algunos prefieren utilizar 21 electrodos mientras que otros prefieren un número más reducido. Se sugieren colocar como mínimo los siguientes electrodos: Fp1, Fp2, C3, Cz, C4, T3, T4, O1, O2, A1 y A2. La impedancia debe ser menor a 10 kOhms. Se recomienda utilizar un solo montaje que incluya tanto al montaje longitudinal como al transversal. Para el registro de las variables poligráficas, se recomiendan: EKG, movimiento de la pared torácica o del abdomen (medidor de tensión o neumograma de impedancia), EOG y EMG (ver *Ilustración 7*).

**Ilustración 7.** Ejemplos de montajes neonatales

Channel	Montage A	Montage B	Montage C
1	Fp1-T7 (T3)	Fp1-C3	Fp1-T7 (T3)
2	T7 (T3)-O1	C3-O1	T7 (T3)-O1
3	Fp2-T8 (T4)	Fp1-T7 (T3)	Fp1-C3
4	T8 (T4)-O2	T7 (T3)-O1	C3-O1
5	Fp1-C3	Fp2-C4	Fp2-T8 (T4)
6	C3-O1	C4-O2	T8 (T4)-O2
7	Fp2-C4	Fp2-T8 (T4)	Fp2-C4
8	C4-O2	T8 (T4)-O2	C4-O2
9	T7 (T3)-C3	T7 (T3)-C3	T7 (T3)-C3
10	C3-Cz	C3-Cz	C3-Cz
11	Cz-C4	Cz-C4	Cz-C4
12	C4-T8 (T4)	C4-T8 (T4)	C4-T8 (T4)
13	ECG	ECG	ECG
14	Respiration	Respiration	Respiration
15	E1-A1 or A2	E1-A1 or A2	E1-A1 or A2
16	E2-A1 or A2	E2-A1 or A2	E2-A1 or A2
17	EMG	EMG	EMG

10-10 system nomenclature, with 10-20 system nomenclature in parentheses.  
ECG, electrocardiogram; EMG, electromyography.

Para el EEG, ECG y EOG, la sensibilidad más adecuada suele ser de 7  $\mu\text{V}/\text{mm}$ , el filtro de baja frecuencia debe estar entre 0.3 a 0.6 Hz, no en 1 Hz que se utiliza habitualmente. Para la EMG, se debe utilizar una sensibilidad de 3  $\mu\text{V}/\text{mm}$ , con un filtro de baja de 5 Hz. Para todas las variables EEG y no EEG, el filtro de alta debe estar en 70 Hz (Kuratani, y otros, 2016).

El EEG neonatal evoluciona a medida que el cerebro madura y esta evolución dependerá de las experiencias tanto prenatales como posnatales que haya padecido el niño. En condiciones iguales, dos recién nacidos sanos con la misma edad gestacional deberían tener un registro electroencefalográfico

muy similar. Sin embargo, con una diferencia de edad de unas semanas se pueden observar diferencias marcadamente visibles en un registro electroencefalográfico normal. Con respecto al reporte del registro electroencefalográfico en el periodo neonatal, este debe basarse en una descripción estandarizada de todos sus elementos, lo cual está descrito en la *Guía de terminología y categorización estandarizada del EEG de la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica para la descripción de la monitorización continua del EEG en recién nacidos: Informe del Comité de Monitorización en Cuidados Críticos de la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica*. En dicha publicación, se establecen las características para determinar el estado bioconductual dentro del ciclo sueño-vigilia y su importancia para establecer si un EEG neonatal es normal o anormal. Un estado bioconductual está presente cuando las características de dicho estado se registran por lo menos durante un minuto o más.

Un recién nacido a término sano se encuentra en vigilia cuando los ojos están abiertos y la actividad de base del EEG muestra frecuencias mixtas (actividad theta, delta y beta), es continuo y de bajo a mediano voltaje (25-50  $\mu\text{V}$ ), también conocido como “activité moyenne”; además de presentar un patrón respiratorio irregular y movimientos espontáneos de las extremidades. Para un recién nacido prematuro, la vigilia se caracteriza por tener los ojos abiertos a partir de las 32-34 semanas de gestación (SDG) aunado a otros datos polisomnográficos (patrón respiratorio irregular, actividad EMG fásica o tónica muscular y movimientos corporales) y una actividad de base que es poco continua a partir de las 28 SDG, más continuo a las 32 SDG y completamente continuo a partir de las 34 SDG.

Con respecto al sueño, este en el recién nacido se clasifica como activo, quieto, transicional e indeterminado. Cada uno tiene sus características distintivas a nivel electroencefalográfico y polisomnográfico.

El sueño activo en el recién nacido a término se caracteriza por presentar ojos cerrados, con movimientos oculares rápidos de presentación intermitente, así como un patrón respiratorio irregular con movimientos corporales. La actividad de base del EEG muestra activité moyenne, indistinguible de la vigilia normal. En el prematuro, la actividad de base se caracteriza por un trazo discontinuo (tracé discontinuo) el cual se caracteriza por presentar brotes de actividad de alto voltaje (50-300  $\mu\text{V}$ ) los cuales se encuentran regularmente interrumpidos por periodos de bajo voltaje (25  $\mu\text{V}$ ), donde la duración de estos periodos será más larga en recién nacidos más prematuros. El trazo discontinuo del sueño activo predomina en menores de 28 SDG para paulatinamente pasar a “activité moyenne” a partir de las 34 SDG.

El recién nacido a término en sueño quieto muestra clínicamente ojos cerrados, ausencia de movimiento oculares rápidos y escasos movimientos corporales. La actividad de base del EEG muestra el trazo alternante (tracé alternante) que se caracteriza por actividad delta de cuatro a diez segundos y de 50-150  $\mu\text{V}$ , el cual se alterna con periodos más breves de frecuencias mixtas y de menor voltaje (25-50  $\mu\text{V}$ ). Este desaparece gradualmente con la edad hasta ser mínimo a las 42 SDG y desaparece por completo a las 46 SDG siendo sustituida por una actividad de base continua, en rango delta-theta de alto voltaje (50-150  $\mu\text{V}$ ). En el neonato muy prematuro el trazo discontinuo es característico del sueño quieto apareciendo por primera vez a las 28 SDG y siendo en el único estado bioconductual que se mantiene hasta las 34-36 SDG. La cantidad de tiempo del trazo discontinuo disminuye con el incremento de la edad gestacional, a partir de las 37- 40 SDG el trazo discontinuo es sustituido por el trazo alternante.

Entre la vigilia, el sueño activo y el sueño quieto existen periodos transitorios en los que las características típicas de un estado bioconductual específico están incompletas. Estos estados



llamados sueño transicional suelen mezclar características clínicas y electroencefalográficas tanto del estado bioconductor de inicio como final. En aquellas partes del registro donde los ojos del recién nacido están cerrados (lo que indica que está dormido) pero en los que otras características no permiten una asignación definitiva si se trata de sueño activo o sueño quieto se denomina sueño indeterminado. La mayor parte del sueño es indeterminado en los recién nacidos prematuros mientras que una pequeña cantidad del tiempo total de sueño es indeterminado en los recién nacidos a término (Tsuchida, y otros, 2013).

Uno de los componentes más importantes dentro del registro electroencefalográfico del periodo neonatal es la actividad de base del EEG. La actividad de base se define, acorde a la última revisión del *“Glosario de términos más utilizados por los electroencefalografistas clínicos”*, como cualquier actividad subyacente del EEG que representa el escenario en el que aparece la actividad focal o transitoria, normal o anormal y de la que se distingue dicho patrón subyacente (Kane, y otros, 2017).

Los componentes de la actividad de base del EEG neonatal normal evolucionan conforme avanza la edad gestacional, dichos componentes se muestran en la **Ilustración 8**:

**Ilustración 8.** Características de la actividad de base del EEG neonatal

---

Continuity
Normal continuity
Normal discontinuity
Excessive discontinuity
Burst suppression
Symmetry
Synchrony
Voltage
Normal voltage
Borderline low voltage
Abnormally low voltage
Low voltage suppressed
Electrocerebral inactivity
Variability
Reactivity
Dysmaturity

---

A continuación, describiremos cada una de las características de la actividad de base del EEG neonatal:

- Continuidad
  - *Continuidad normal*

La actividad de base del EEG neonatal es continua cuando existe una actividad eléctrica sin interrupciones y presenta periodos de atenuación de voltaje (< 25  $\mu$ V). La evolución de la continuidad de la actividad de base en un EEG neonatal normal va desde el trazo discontinuo en los recién nacido prematuros hasta el trazo continuo en aquellos de término.

- *Discontinuidad normal*

Una actividad de base discontinua se caracteriza por presentar actividad de alto voltaje interrumpido por actividad de menor voltaje. Esta actividad de mayor voltaje, conocida como “brote” está conformado de actividad rítmica delta de 50 a 150  $\mu\text{V}$ , que se observa principalmente en regiones occipitales. A los periodos de menor voltaje se les conoce como intervalos inter-brote (IIB) y su duración está en relación directa con la edad gestacional de los niños, siendo más largo en recién nacido prematuros. El intervalo IIB por definición es aquel periodo donde la actividad eléctrica de la actividad de base se atenúa de 25 a 50  $\mu\text{V}$  y tiene una duración igual o mayor a dos segundos. El trazo discontinuo aparece en los recién nacido extremadamente prematuros en vigilia, sueño activo y sueño quieto para paulatinamente ir siendo sustituido por actividad continua a las 34 SDG en vigilia y sueño activo y desaparecer del sueño quieto entre las 36 – 38 SDG. En este último rango de edad y en sueño quieto, el trazo discontinuo es sustituido por el trazo alternante (ver *Ilustración 9*).

**Ilustración 9.** Duración y amplitud normal del intervalo IIB

<b>PMA (Weeks)</b>	<b>Maximum Interburst Interval (Seconds)</b>	<b>Voltage of Interburst (<math>\mu\text{V}</math>)</b>
<30	35	<25
30–33	20	<25
34–36	10	~25
37–40	6	>25

Values for IBI duration and amplitude vary with PMA.

- *Discontinuidad excesiva*

En aquellos recién nacidos que cursan con algún cuadro de encefalopatía, su principal alteración en la actividad de base ha sido descrita como una discontinuidad excesiva y/o voltaje anormalmente bajo, en referencia a su edad gestacional.

- *Supresión*

Una excesiva interrupción de la continuidad del registro electroencefalográfico da lugar a un patrón de supresión. Éste consiste en brotes de actividad electroencefalográfica invariables separados por periodos sumamente prolongados y de muy bajo voltaje (definidos estrictamente igual o menor a 5  $\mu\text{V}$ ). Los brotes se caracterizan por presentar una actividad mayor a 100  $\mu\text{V}$  o menor esta, compuestos de actividad theta, delta, beta, así como ondas agudas entremezcladas, pero carece de grafoelementos específicos tales como la actividad delta occipital monorrítmica, los cepillos delta u otros grafoelementos. Esta es la característica clave que distingue la supresión de la discontinuidad excesiva, además la supresión es un patrón invariable, mientras la discontinuidad excesiva muestra cierta variabilidad o reactividad.

- Simetría

- *Simetría normal*

El voltaje, la frecuencia y distribución de grafoelementos deben estar razonablemente iguales entre regiones homólogas. Se permiten asimetrías, sin dejar de considerar al registro como globalmente simétrico.

- *Asimetría anormal*

Una diferencia persistente en voltaje de 2:1 entre regiones homólogas o una clara disparidad de la frecuencia o en la distribución de los grafoelementos entre los dos lados, es anormal. Las lesiones focales representan hasta el 10% de las encefalopatías neonatales agudas, las cuales pueden manifestarse con asimetría de la actividad de base.

- Sincronía

La sincronía se define como el inicio de los brotes de actividad que se producen casi simultáneamente entre ambos hemisferios. Se consideraría que un brote de actividad es sincrónico si el inicio de este se produce con una diferencia menor a 1.5 segundos entre ambos hemisferios.

- *Sincronía normal*

El porcentaje de sincronía del brote no tiene una relación directa con la edad gestacional. Antes de las 27 a 29 SDG, la actividad es casi sincrónica. Entre las 29 a 30 SDG es sincrónica en un 70%. De las 30 a las 37 SDG la actividad es casi 100% sincrónico.

- *Asincronía normal*

Se espera cierto grado de asincronía entre las semanas 30 a 37 SDG. A partir de las 38 SDG no debe haber ningún grado sustancial de asincronía.

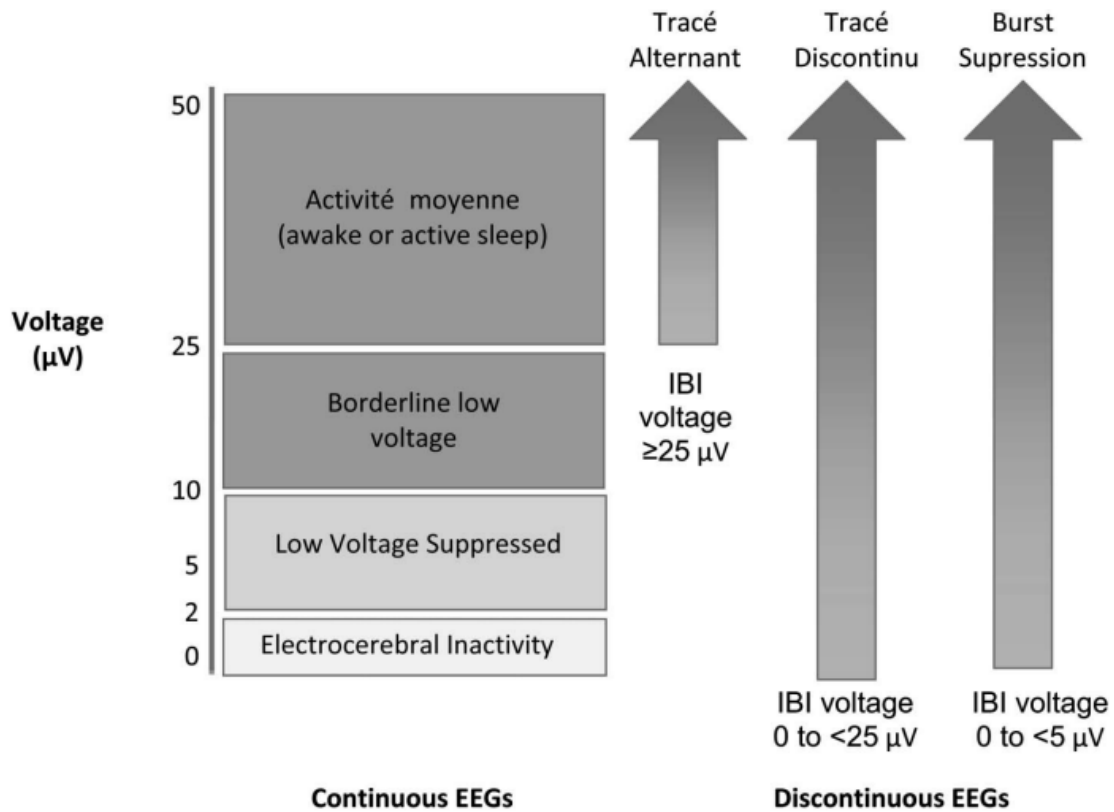
- *Asincronía anormal*

Es el porcentaje claramente excesivo de brotes de actividad electroencefalográfica que se producen de forma asincrónica (más de 1.5 segundos entre el inicio de la actividad en cada hemisferio) durante el trazo discontinuo del registro.

- Voltaje

Dado que existen pocos estudios con respecto a los límites normales del voltaje en recién nacidos prematuros, los criterios para determinar un voltaje normal se basan en aquellos utilizados en niños de término (ver ***Ilustración 10***).

**Ilustración 10.** Clasificación del voltaje de la actividad de base



- Voltaje normal

El voltaje de la actividad de base de un recién nacido de término debe ser la mayor parte de 25 µV en la mayoría de los estadios bioconductuales.

- Bajo voltaje limítrofe

Es una actividad de base con un voltaje de mayor a 10 µV, pero menor a 25 µV. Su significado clínico es incierto.

- Bajo voltaje anormal

Para esto existen dos situaciones:

- Bajo voltaje suprimido: actividad de base de bajo voltaje persistente (de 2 a 10 µV) con ausencia de características normales, invariable y poco reactivo. Puede estar intercalado con actividad transitoria de mayor voltaje ( $> 10 \mu\text{V}$ ) durante, dos segundos.
- Inactividad electrocerebral: Se define como la ausencia de actividad eléctrica cerebral discernible ( $< 2 \mu\text{V}$ ) revisada a una sensibilidad de 2 µV/mm

- Variabilidad

La variabilidad son las respuestas espontáneas de la actividad electroencefalográfica (frecuencia, continuidad o voltaje) a los estímulos internos, tales como aquellas que se producen durante el ciclo sueño-vigilia. Se observa a partir de las 25 SDG, haciéndose más evidente desde las 28 SDG y está bien establecida a partir de las 30 - 31 SDG.

- Reactividad

La reactividad son las respuestas espontáneas de la actividad del EEG (frecuencia, continuidad o voltaje) a estímulos externos. La reactividad puede incluir cambios clínicos o conductuales tales como llanto, movimiento, actividad en la electromiografía y/o en el patrón respiratorio. Aparece por primera vez a las 30 - 32 SDG.

- Grafoelementos específicos del desarrollo

Los grafoelementos son patrones simétricos normales, esperados y específicos de la actividad de base del EEG neonatal que aparecen y desaparecen en determinadas épocas del desarrollo cerebral. Estos son:

- Actividad delta monorítmica

Es una actividad delta, sincrónica, simétrica, de voltaje moderadamente alto (hasta 200  $\mu\text{V}$ ) de predominio en región occipital, temporal y/o central (rara vez es frontal) que ocurre entre las 24 - 34 SDG.

- Cepillos delta

Combinación de ondas lentas de 0.3 – 1.5 Hz, de 50 a 250  $\mu\text{V}$ , con actividad rápida superpuesta (8-12 o 18-22 Hz). Se visualizan a partir de las 24 SDG, con máxima expresión a las 32-34 SDG para desaparecer a las 36 SDG. Se observan de predominio en sueño activo hasta las 32 SDG y después se observan en la vigilia y en el sueño quieto entre las 33 y 36 SDG.

- Theta temporal rítmico

Actividad theta de 25 a 120  $\mu\text{V}$  durante los brotes cortos (2 segundos) de actividad electroencefalográfica en región temporal. Típicamente simétrica que inicia a las 29 SDG, con máxima expresión entre las 29-32 SDG, para desaparecer a las 34SDG.

- Disritmia anterior

Consiste en ondas delta sincrónicas y simétricas, de 50 a 100  $\mu\text{V}$ , que pueden producirse de forma aislada o de breves segundos de duración de predominio en regiones frontales. Aparecen por primera vez a las 32 SDG y persiste hasta las 44 SDG.

- Encoches frontales

Se trata de puntas difásicas por deflexión negativa inicial y seguida de una deflexión positiva mucho mayor, de 0.5-0.75 segundos de duración y de 50 a 100  $\mu\text{V}$ , simétricos y sincrónicos, en regiones

frontales. Se presentan en sueño transicional y de predominio en sueño activo y sueño quieto. Se observan entre las 34 - 44 SDG.

- Patrones electroencefalográficos transitorios

Patrones que se presentan dentro de la actividad de base del EEG neonatal que se presentan de manera intermitente.

- Ondas agudas negativas transitorias normales

Son ondas agudas que duran entre 100 - 200 milisegundos, de polaridad negativa, distribución espacial variable (medio-temporales, central y centro-temporal), simétricas y de comportamiento repetitivo (de aparición única o trenes breves). Se presentan con una actividad de base normal.

- Ondas agudas negativas transitorias anormales

Son puntas u ondas agudas anguladas ( $<100 \mu\text{V}$ ) que aparecen en una actividad de base anormal, de distribución normal o en regiones frontales, vértex o regiones occipitales además de presentación muy abundante. Una frecuencia de 11 por hora en prematuros o 13 por hora indica anormalidad.

- Ondas agudas positivas normales

Las ondas agudas positivas normales se presentan en regiones temporales, de hasta tres por hora en prematuros y 1.5 por hora en neonatos a término.

- Ondas agudas positivas anormales

Las ondas agudas positivas anormales se localizan principalmente en los electrodos C3 y C4, así como en la línea media del vértex, estando relacionadas con lesión de la sustancia blanca, principalmente con la leucoencefalomalacia periventricular

- Descargas rítmicas breves

Este patrón electroencefalográfico transitorio consiste en la evolución de patrones rítmicos de actividad eléctrica con una duración  $\leq 10$  segundos que se presentan con una actividad de base anormal, por lo que se le considera un patrón anormal (Tsuchida, y otros, 2013).

Conocer los elementos del EEG neonatal, diferenciar las distintas características de cada uno de los estados bioconductuales dentro del ciclo sueño-vigilia y establecer si un registro electroencefalográfico es normal o anormal, es fundamental tanto para una adecuada interpretación de la función cortical como lograr identificar aquellas alteraciones electroencefalográficas en recién nacidos en estado crítico con alto riesgo de daño neurológico. En este tipo de pacientes y/o circunstancias, el EEG neonatal proporciona información sumamente útil sobre el funcionamiento cerebral y puede identificar tanto alteraciones generalizadas como focales con o sin correlación clínica, siendo por esta razón una herramienta útil en las unidades de cuidado intensivo neonatales. Una amplia gama de circunstancias clínicas hace necesario el uso rutinario del EEG neonatal, tanto para la identificación y tratamiento de las crisis epilépticas como la detección de las anomalías de la actividad de base. En el caso de las encefalopatías, las anomalías de la actividad de base son equiparables al grado y curso de la enfermedad. De tal manera que, en las anomalías leves de la actividad de base del EEG neonatal se relacionan con los grados leves-moderados de una encefalopatía aguda, mientras que aquellas anomalías moderadas se relacionan con lesiones de gravedad moderadas a severas. La evaluación seriada de la actividad de base del EEG juega un rol

fundamental en el seguimiento del carácter dinámico y evolutivo de la encefalopatía aguda, convirtiéndose en una herramienta pronóstica sensible y específica que no ayudará a predecir la sobrevida o posible discapacidad que presentará el paciente a largo plazo.

Entonces, los estudios electroencefalográficos ofrecen información importante sobre el grado de la encefalopatía neonatal. En aquellas encefalopatías agudas de presentación inmediata al nacimiento y que se presentan con anomalías severas de la actividad de base (ej. brote supresión, bajo voltaje, trazo isoelectrico, asincronía, asimetría, etc.), el registro electroencefalográfico nos ayudará a definir el alcance del daño global a nivel funcional, convirtiéndose así en un indicador pronóstico confiable. Las anomalías severas de la actividad de base del EEG neonatal se resuelven o evolucionan, en cuestión de días a semanas, a expresiones clínicas de distintas patologías neurológicas persistentes por lo que obtener estudios electroencefalográficos seriados ayudaría a los médicos a tener información pronóstica de manera muy temprana. En las encefalopatías subagudas o crónicas, las anomalías de la actividad de base pueden evolucionar a situaciones más leves de disfunción neurofisiológica (Shellhaas, y otros, 2011).

Varios estudios han demostrado que el EEG neonatal es un buen predictor del resultado clínico y han establecido el valor pronóstico de la actividad de base del EEG neonatal. Ciertas anomalías, tales como un trazo isoelectrico o de brote – supresión, son altamente predictivas de un pobre desenlace, mientras que otras anomalías se asocian con resultados más variables. Además, tanto en los recién nacidos a término como en prematuros, el valor pronóstico del EEG neonatal aumenta mediante la realización de estudios seriados (Holmes & Lombroso, 1993).

A continuación, describiremos los principales estudios que sustentan estos preceptos:

En un estudio prospectivo de Rose y Lombroso, se estudiaron a 144 recién nacidos que presentaron crisis epilépticas durante las primeras tres semanas de vida. Solo se incluyeron recién nacidos de término con un peso igual o mayor a 2500 g y el seguimiento fue de cuatro años en promedio. Se perdieron solo siete pacientes en el seguimiento, por lo que completaron el seguimiento un total de 137. Aquellos recién nacidos con crisis epilépticas y un EEG normal tuvieron un 86% de posibilidades de presentar un desarrollo normal a los cuatro años, pero aquellos con un EEG "isoelectrico", "periódico" o "multifocal" tuvieron sólo un 7% de posibilidades de tener un desarrollo normal (Rose & Lombroso, 1970).

En otro estudio, se realizó una cohorte de 270 recién nacidos con un periodo de seguimiento de tres a 14 años. De estos, 110 nacieron entre las 36-38 SDG (prematuros) y 160 nacieron a partir de las 39 SDG o después (termino). Un EEG en el periodo neonatal con características normales fue decisivo para establecer un pronóstico favorable durante el seguimiento del niño ( $p < 0.001$ ), tanto en recién nacidos prematuros como de término. Algunos patrones electroencefalográficos tales como trazos isoelectricos, paroxísticos, de bajo voltaje, con pobre reactividad o ausencia de actividad en regiones occipitales y de forma persistente, indicaron un mal pronóstico en ambos grupos. La presencia de un trazo excesivamente lento, de bajo voltaje de la actividad de base o actividad anormal en regiones anteriores después de la segunda semana del nacimiento, indicaron un pronóstico desfavorable en aquellos niños de termino (Monod, Pajot, & Guidasci, 1972).

Watanabe y cols, con el objetivo de dilucidar la importancia del daño cerebral perinatal en la etiología de la epilepsia, hizo el seguimiento durante 25 años de 139 recién nacidos de termino quienes sufrieron hipoxia perinatal, excluyendo a aquellos que presentaban otro tipo de complicaciones perinatales. Se realizo el registro de la poligrafía neonatal y se clasifico la actividad de base del EEG. De estos, 38 (27.3%) desarrollaron crisis epilépticas durante el seguimiento y todos ellos tuvieron una actividad de base en el EEG muy anormal, el cual se relacionaba con el grado severo de daño

cerebral. En aquellos niños con epilepsias más severas, tales como espasmos epilépticos y epilepsias mioclónicas, mostraron anormalidades más severas en la actividad de base (Watanabe, Hara, Miyazaki, & Hakamada, 1980).

Ese mismo año Watanabe y cols, clasificaron la actividad de base del EEG en siete patrones electroencefalográficos (supresión máxima, supresión marcada, supresión moderada, supresión leve, supresión mínima, normal y otros) mediante el análisis de 132 neonatos de término quienes habían sufrido encefalopatía hipóxico-isquémica (EIH). Después, investigaron en otro grupo de neonatos el efecto de la EIH sobre la actividad de base del EEG y el ciclo sueño vigilia utilizando la previa clasificación con el objetivo de validarla. La clasificación de la actividad de base correlaciono bastante bien con las alteraciones del ciclo sueño-vigilia y con el grado de EIH. La relación entre el estado bioconductual y el patrón EEG también mostro una fuerte correlación con la progresiva disrupción e incremento de la severidad en las anormalidades de la actividad de base. Cada grado de anormalidad en la actividad de base tuvo un pronóstico diferente de acuerdo con el momento del registro, observándose una mejor precisión pronóstica en la primera semana de vida (Watanabe, Miyazaki, Hara, & Hakamada, 1990).

Tharp y cols., realizaron un estudio retrospectivo de 184 EEG neonatales en 81 recién nacidos prematuros. Las secuelas neurológicas de los 64 lactantes sobrevivientes se compararon con sus previos registros electroencefalográficos. Aquellos niños neurológicamente normales o con problemas leves tuvieron un EEG completamente normal. Aquellos niños que habían fallecido o presentado algún problema neurológico severo mostraron un EEG muy anormal (actividad de base con trazo isoeléctrico, actividad de base excesivamente lenta, presencia de ondas rolándicas positivas, crisis electrográficas, severa asimetría o asincronía interhemisférica) En este estudio, un EEG neonatal moderadamente anormal no tuvo algún valor pronóstico significativo (Tharp, Cukier, & Monod, 1981).

Por otro lado, Holmes y cols. determinaron si un EEG neonatal al inicio de un cuadro de EIH es mejor que el examen neurológico para predecir el desenlace. Para esto, se estudió a 38 niños con asfixia perinatal y sus registros electroencefalográficos. En todos ellos, se detectó que la actividad de base del EEG fue el dato más significativo para predecir el resultado clínico. Un EEG de bajo voltaje, con inactividad electrocerebral y/o en brote-supresión se correlaciono con secuelas neurológicas severas. La actividad epileptiforme no fue tan predictiva como lo fue la actividad de base. Con esto concluyeron que las anormalidades detectadas en la actividad de base de un EEG realizado de forma temprana en un niño con EHI puede ser un buen predictor de un pobre desenlace, siendo más sensible que la exploración neurológica (Holmes, y otros, 1982).

En un estudio prospectivo realizado por Rowe y cols., se compararon los hallazgos electroencefalográficos y el resultado clínico final hasta los dos años en 74 recién nacidos prematuros y de término tras haber presentado crisis epilépticas. Se encontró que las anormalidades en la actividad de base tales como la inactividad electrocerebral o el trazo en brote-supresión se asocia con los peores resultados clínicos, mientras que aquellos con una actividad de base normal se asoció con resultados positivos. Una actividad de base con datos de retraso en la maduración y/o asimétrico mostro un resultado bastante variable. La presencia de descargas epileptiformes se correlaciono con resultados negativos, pero no de la manera tan significativa como lo hizo la actividad de base (Rowe, y otros, 1985).

Pezzani y cols, analizaron 84 EEG neonatales dentro de las primeras 24 horas de vida en 80 recién nacidos de término que fueron hospitalizados por diferentes razones. De estos, 35 fallecieron y 45 sobrevivieron (30 con un desenlace normal, seis con secuelas menores y nueve con secuelas mayores). En aquellos recién nacidos con los peores resultados se observaron las siguientes características



electroencefalográficas: trazo isoelectrico, actividad discontinua constante con IIB mayor a 40 segundos y brote con duracion de tres a seis segundos. Por otro lado, se observaron 31 EEG normales o mínimamente anormales en 21 pacientes que presentaron un desenlace clínico normal, tres con secuelas menores o en aquellos que fallecieron sin lesión cerebral en la autopsia. La organización del sueño se evaluó en 56 recién nacidos, la cual solo estuvo presente en 11 sujetos quienes además mostraron resultados normales o con secuelas menores (Pezzani, Radvanyi-Bouve, Relier, & Monod, 1986).

Takeuchi T y cols, estudiaron los registros electroencefalográficos de 173 recién nacidos de término con EIH, los cuales se realizaron en las primeras tres semanas de vida para determinar la relación que existe entre el grado de supresión de la actividad de base del EEG neonatal con el desenlace en el neurodesarrollo de estos pacientes. Aquellos con una actividad de base normal antes del séptimo día o una supresión mínima/leve antes del cuarto día o una supresión mínima/leve en el primer día de nacimiento, tuvieron un desarrollo normal. Aquellos que mostraron una supresión severa en cualquier día, así como una supresión moderada después del séptimo día o una supresión menor después del día 12, desarrollaron algún grado de discapacidad (Takeuchi & Watanabe, 1989).

Doménech-Martínez y cols. con el fin de comprobar el valor pronóstico del registro electroencefalográfico en recién nacidos con EIH realizo un estudio prospectivo con 116 recién nacidos (65 de término y 51 prematuros). Encontró que 40 recién nacidos de término presentaron descargas epileptiformes ictales/interictales y su desenlace en desarrollo fue desfavorable para el 57.5% (23) y favorables en el 42.5% (17), ( $p < 0.005$ ). En prematuros, 29 mostraron descargas epileptiformes ictales/interictales y de estos, el 65.5% (19) mostraron un desarrollo desfavorable y el 34.8% (10) favorable, ( $p < 0.005$ ). Este estudio concluyó que las descargas epileptiformes pueden ser un marcador pronóstico para el desarrollo infantil de los niños (Doménech Martínez, Castro Conde, Lorenzo, Méndez Pérez, & González-Azpeitia, 1993).

Por otro lado, Selton D y cols. evaluaron el valor predictivo del EEG neonatal en niños que habían sufrido EIH. Realizaron un registro electroencefalográfico en las primeras 48 horas de vida de 38 recién nacidos de termino y después entre el segundo y séptimo día de vida, así como una evaluación neurológica al año. Se obtuvieron un total de 14 EEG normales o con ligeras anomalías los cuales correspondieron con 13 sujetos con desarrollo normal y uno con secuelas menores. Las anomalías severas en el EEG de inicio temprano se asociaron con muerte (cinco casos), secuelas neurológicas severas (cuatro casos) y un resultado normal. En el grupo intermedio (14 casos), se observó que una mejoría de la actividad de base del EEG antes del séptimo día indicaba un buen pronóstico, mientras que en todos aquellos que continuo igual o que empeoro, mostraron un pobre desenlace neurológico. En el 90% de los neonatos con un EEG muy anormal y en el 64.3% de aquellos con un EEG moderadamente anormal, presentaron un resultado neurológico poco favorable en comparación de aquellos que tuvieron un EEG normal ( $p < 0.0001$ ). Además, el EEG antes de las 48 horas mostro una sensibilidad (S) del 0.94 y una especificidad (E) del 0.68 (Selton & André, 1997).

Biagioni y cols. estudiaron los hallazgos electroencefalográficos y su valor pronóstico relacionado con el desenlace motor y cognitivo en recién nacidos que sufrieron leucoencefalomalacia periventricular macroquística (LMPVM). Se estudiaron 24 recién nacidos prematuros y 29 a término a quienes se les realizo un EEG en las primeras dos semanas de vida. En prematuros, las anomalías de la actividad de base fueron significativamente más evidentes en el grupo con LMPVM en comparación contra el grupo control, siendo además el grupo donde se presentó parálisis cerebral infantil. En los niños a término, aquellos con LMPVM que tuvieron anomalías en el EEG al ser comparados con el grupo control, no mostraron diferencias pronósticas. El estudio concluye que el EEG neonatal es una herramienta útil para establecer el pronóstico en recién nacidos prematuros con lesiones de la sustancia blanca (Biagioni, Bartalena, Boldrini, & Pieri, 2000).

Este mismo grupo, en el año 2001 estudiaron el valor pronóstico que existe entre el EEG neonatal y los hallazgos en la resonancia magnética (IRM) en recién nacidos con encefalopatía neonatal aguda. Para esto, se reclutaron 25 recién nacidos a término con EIH a quienes se les realizó un registro electroencefalográfico en las primeras 72 horas, así como IRM de cerebro al final de la primera semana de vida. Se encontraron que solo 20 sujetos tuvieron anomalías en la IRM; mientras que 17 pacientes mostraron anomalías en la actividad de base del EEG, dos con bajo voltaje y 14 con discontinuidad importante siendo estos últimos quienes un resultado clínico en su neurodesarrollo malo. Todos aquellos con una IRM normal mostraron una actividad de base normal; pero los cuatro pacientes que mostraron lesiones severas de la sustancia blanca mostraron una discontinuidad importante de la actividad de base del registro electroencefalográfico, así como aquellos que mostraron lesiones en los núcleos de la base o en ambas, todos esos fueron pacientes con los peores desenlaces clínicos (Biagioni, y otros, 2001).

Zeinstra E y cols., evaluaron el valor agregado de los registros electroencefalográficos seriados en recién nacidos de término con EIH. Para esto, en 36 pacientes realizaron dos EEG neonatales seriados, el primero entre las 12/36 horas de vida y el segundo entre los siete/nueve días. Los niños que presentaron un buen pronóstico fueron aquellos que no mostraron anomalías mayores en el EEG y quienes su segundo EEG fue normal pese a que el primero fue anormal. Se observó un pésimo desenlace en aquellos que tuvieron el primer registro anormal y el segundo registro no mostró mejoría. Ante esto, se recomienda hacer registros seriados en aquellos pacientes con un primer estudio anormal, pero en aquellos sujetos con un primer estudio normal o levemente anormal no se agrega valor pronóstico (Zeinstra, y otros, 2001).

En otro estudio, Menache y cols. establecieron la fuerza de predicción que existe entre la excesiva discontinuidad del EEG neonatal y el desenlace clínico. A través de una cohorte retrospectiva revisaron tanto el expediente clínico como el EEG con trazos excesivamente discontinuos de 43 recién nacidos a término. Establecieron que una duración del IIB mayor a 30 segundos se asoció con un pobre desenlace neurológico, con una S del 0.32 [intervalo de confianza del 95% (IC95%) 0.17-0.51], una E del 1.00 (IC95% 0.74-1.00) y un valor predictivo positivo (VPP) del 1.00 (IC95% 0.69-1.00). Con respecto a la predicción de epilepsia, el 0.86 de aquellos pacientes con un IIB mayor a 30 segundos desarrollo epilepsia vs solo el 0.37 que tenían un IIB menor a 30 segundos ( $p = 0.033$ ), con una S del 0.35 (IC95% 0.14-0.65), E del 0.95 (IC95% 0.75-1.00) y VPP del 0.86 (IC95% 0.42-1.00). Aquellos pacientes con una duración cada vez mayor del IIB fueron más propensos a desarrollar epilepsia ( $p = 0.04$ ) (Menache, Bourgeois, & Volpe, 2002).

En el estudio de Kato T y cols., se estableció la relación que existe entre el infarto hemorrágico periventricular (IHPV) y el registro electroencefalográfico en recién nacidos prematuros. A 11 pacientes con IHPV se les realizó por lo menos un EEG neonatal, de manera seriada a intervalos de uno a cuatro semanas hasta las 40 SDG. Las anomalías electroencefalográficas fueron clasificadas como agudas y crónicas. Las anomalías agudas se observaron en cinco niños y fueron de presentación simétrica. Tres neonatos fallecieron y se relacionaron con un mayor grado de afección electroencefalográfica. Las anomalías electroencefalográficas crónicas fueron ipsilaterales al sitio de la IHPV, solo fueron vistas en tres niños y todos ellos mostraron hemiplejía, con una S del 0.75 y una E del 1.00 para predecir el resultado clínico final (Kato, Okumura, Hayakawa, Kuno, & Watanabe, 2004).

El-Ayouty M y cols., investigaron en recién nacidos con EHI el papel predictivo del EEG neonatal y la resonancia magnética (IRM) a los 18 meses de edad. Se realizó un estudio prospectivo con 34 recién nacidos a término con EHI. El EEG se realizó a las 72 horas del nacimiento y la IRM de cerebro entre la primera a cuarta semana de vida, además se realizó la prueba de tamizaje de desarrollo de

Denver II a los seis, 12 y 18 meses de edad. Las anomalías en la actividad de base del EEG se correlacionaron significativamente con la gravedad de la EIH ( $p = 0.0001$ ). Los hallazgos de la IRM se correlacionaron significativamente con los hallazgos en el EEG ( $p = 0.001$ ). Para predecir resultados adversos en el desarrollo, la actividad de base anormal del EEG mostró una S del 1.00, una E del 1.00, VPP del 1.00 y un VPN del 1.00, mientras que una IRM anormal mostró una S del 1.00, E del 0.43, VPP del 0.82 y un valor predictivo negativo (VPN) del 1.00. Los investigadores concluyeron que la actividad de base del EEG es el mejor elemento para predecir pobres desenlaces (El-Ayouty, y otros, 2007).

Khan y cols., evaluaron la relación que existe entre el registro secuenciado del EEG neonatal y el desenlace neurológico en recién nacidos con crisis epilépticas. Revisaron los registros electroencefalográficos secuenciados de 58 neonatos de dos cohortes históricas con crisis epilépticas. Al analizar el primer EEG, se observó una relación entre un registro anormal y retraso del desarrollo ( $p = 0.030$ ) así como muerte posnatal ( $p = 0.030$ ). La actividad de base anormal se relacionó con retraso del desarrollo ( $p = 0.041$ ). Las secuencias EEG anormal – EEG anormal y EEG normal – EEG anormal se relacionaron con padecer epilepsia ( $p = 0.015$ ). La secuencia de actividad de base anormal se asocia con retraso del desarrollo ( $p = 0.006$ ) y epilepsia ( $p = 0.041$ ). El patrón de brote-supresión se relacionó con epilepsia ( $p = 0.013$ ) y muerte posnatal ( $p = 0.034$ ). La actividad de base anormal en el primer y segundo EEG aumenta el riesgo de epilepsia [riesgo relativo (RR) = 1.8; IC95% = 1.03-3.0] y retraso del desarrollo (RR = 2.20; IC95% = 1.3-3.0). La actividad de base anormal sólo en el segundo EEG aumentó el riesgo de retraso del desarrollo (RR = 2.20; IC95% = 1.3-3.0). Estos hallazgos sugieren que el EEG neonatal secuencial tiene un gran valor predictivo para estimar la posibilidad de retraso del desarrollo, epilepsia y muerte posnatal donde la actividad de base anormal en por lo menos uno de esos registros fue sumamente significativa para determinar el resultado neurológico (Khan, Nunes, Garcias da Silva, & da Costa, 2008).

Mariani E y cols., evaluaron si los EEG neonatales en pacientes con EIH severa bajo hipotermia brindaban información sobre el desenlace clínico. Se estudiaron 23 pacientes con hipotermia a quienes se les realizó registro electroencefalográfico secuenciado a las 48 horas, siete días, 30 días, de tres a seis meses y al año de vida. Un registro electroencefalográfico isoelectrico en las primeras 48 horas de vida se asoció con muerte o secuelas neurológicas severas. Un patrón continuo de bajo voltaje en la primera semana de vida se asocia con un pobre pronóstico neurológico al ser comparado con un patrón monomórfico de mediano voltaje o un patrón similar al trazo alternante. La persistencia de anomalías electroencefalográficas al mes de edad se asoció con un pobre desenlace neurológico y su valor predictivo disminuye dada la tendencia natural a la normalización del electroencefalograma (Mariani, Scelsa, Pogliani, Introvini, & Lista, 2008).

Murray y cols., examinaron los cambios tempranos en el EEG neonatal tras un evento de EIH en 24 recién nacidos a término. Se les comparó su registro electroencefalográfico a las seis, 12, 24 y 48 horas de vida con su desenlace en neurodesarrollo a los 24 meses de edad. Los EEG neonatales fueron graduados acorde a los cambios que presentaron: 0 (normal), 1 (anomalías leves), 2 (moderadamente anormales), 3 (anomalías mayores) y 4 (inactivo). La mejor capacidad predictiva se observó a las seis horas con un VPP de 0.95 (IC95%: 0.88 –1.04;  $p: 0.000$ ). Para un EEG normal/levemente anormal a las seis, 12 o 24 horas se obtuvo un VPP del 1.00 y un VPN del 0.67-0.76 para un desenlace normal. El VPP de un EEG neonatal anormal fue mayor a las 48 horas, del 0.93, con un VPN del 0.71. Las características del EEG que se asociaron con peores desenlaces fueron: amplitud de la actividad de base menor de 30  $\mu$ V, un IIB mayor a 30 segundos, crisis electrográficas y ausencia en la diferenciación del ciclo sueño-vigilia a las 48 horas (Murray, Boylan, Ryan, & Connolly, 2009).

En 2011, Almubarak S y Wong PKH, determinaron si ciertos hallazgos electroencefalográficos del período neonatal se relacionaban con desenlaces clínicos específicos durante el seguimiento de estos niños. Realizaron un estudio retrospectivo de 118 recién nacidos de término que habían tenido por cualquier motivo un EEG en el primer mes de vida y obtuvieron sus evaluaciones clínicas entre los cuatro y 16 años. De estos 118, 36 (30.5%) tuvieron un resultado clínico favorable (normal o con una leve alteración) y 82 (69.5%) tuvieron un resultado desfavorable (anormalidades moderadas a severas en la evaluación y/o epilepsia). Se reportaron 77 (57%) tuvieron una actividad de base del EEG neonatal anormal, de los cuales 56 tenían tanto un resultado desfavorable como epilepsia. Se detectaron 102 (86%) con descargas transitorias de los cuales 75 tuvieron un resultado desfavorable. Solo 20 (17%) con descargas epileptiformes ictales de los cuales 18 terminaron con un resultado desfavorable. Por último, 98 (83%) tuvieron como resultado un registro electroencefalográfico anormal de los cuales 77 tuvieron un desenlace desfavorable y 80 tuvieron epilepsia. En este estudio, el EEG neonatal demostró ser útil para predecir un pronóstico clínico a largo plazo. La presencia de una actividad de base anormal (en particular brote-supresión) puede predecir un resultado desfavorable. Otros parámetros del EEG neonatal no parecen ser buenos predictores del desenlace clínico (Almubarak & Wong, 2011).

Abdul y cols., realizaron una revisión de la literatura para identificar las características de la actividad de base del EEG neonatal que mejor predicen el desenlace en el neurodesarrollo y así, determinar la S y E de estas características para dicha predicción. La búsqueda de la literatura arrojó 31 estudios que cumplieron cabalmente los criterios de inclusión. Para una actividad de base en brote-supresión, se determinó una S del 0.87 (IC95%= 0.78-0.92) y una E del 0.82 (IC 95% = 0.72-0.88); para bajo voltaje la S fue del 0.92 (IC95%= 0.72-0.97) y una E del 0.99 (IC95%=0.88-1.00) y para un trazo isoelectrico la S fue del 0.78 (IC95%=0.58-0.91) y una E del 0.99 (IC95%= 0.88-1.00), siendo estos tres patrones de la actividad de base los que mostraron una mayor precisión pronóstica para el futuro neurodesarrollo en niños con antecedente de EIH (Abdul, Lai, Azemi, Boashash, & Colditz, 2016).

Por lo tanto, la literatura internacional ha sustentado que el EEG neonatal tiene una larga historia de utilidad clínica para predecir el desenlace neurológico en recién nacidos que han sufrido una EIH o cualquier otra patología, demostrando una mayor precisión pronóstica que la exploración neurológica. Dada la gran necesidad de estandarización para una adecuada interpretación y así establecer de la manera más confiable un pronóstico certero, se han desarrollado numerosas escalas para la evaluación de la actividad de base del EEG neonatal que, si bien son distintas entre sí, todas han demostrado tener similares capacidades para la predicción tanto de un buen como mal resultado clínico basado en la normalidad o anormalidad de la actividad de base. En recién nacidos a término con EIH, del 89 al 100% de aquellos que tengan un registro electroencefalográfico normal o levemente anormal entre el primer y séptimo día, tendrán un desenlace clínico normal. Por otro lado, cuando la actividad de base del EEG neonatal es un trazo isoelectrico (amplitud < 5  $\mu$ V) o de bajo voltaje (< 15  $\mu$ V) sin variabilidad, el resultado final será muerte o discapacidad en un 89 a 100% de los casos. Con respecto al brote-supresión, entre el 80 al 100% de aquellos que lo presentarán su desenlace será muerte o discapacidad. Por desgracia, dado que ha existido una amplia variabilidad de las definiciones dentro de la literatura, ha sido difícil establecer la predicción pronóstica real de la actividad de base del EEG neonatal (ver **Tabla 1**).

**Tabla 1** Definición del término brote-supresión dentro de los estudios sobre valor predictivo del EEG neonatal

Referencia	Definición de brote-supresión	Pobre resultado	
		N	%
Holmes y cols., 1983	2 a 10 segundos de alta amplitud theta/delta/punta; IIB < 5 $\mu$ V; no reactivo	14/15	93
Monod y cols., 1972	Paroxismos = brote supresión. 1 a 10 segundos de brotes theta/delta/punta; IIB < 5 $\mu$ V; sin variabilidad; $\pm$ reactividad	31/32	97
Pezanni y cols., 1986	Paroxismos = brote supresión, < 30 segundos de actividad continua; brote con actividad anormal; IIB < 5 $\mu$ V; sin variabilidad	14/12	93
Selton y Andre, 1997	Paroxismos = brote supresión, actividad alternante anormal con IIB silente; sin variabilidad; no reactivo	1/1	100
Sinclair y cols, 1999	1 a 10 segundos de ala amplitud de actividad delta o theta con ondas agudas y puntas entremezcladas; IIB < 5 $\mu$ V; sin variabilidad	12/15	80
Watanabe y cols., 1980	Depresión marcada = brote supresión, brote supresión de mediano a alto voltaje, IIB aplanado	36/36	100

Los estudios también han demostrado la relación que existe entre el momento del evento de hipoxia-isquemia, el tiempo transcurrido para la toma del registro electroencefalográfico y su valor pronóstico. Un EEG neonatal normal tiene su máximo valor predictivo entre las primeras dos y 36 horas del evento hipóxico-isquémico. Una actividad de base con trazo isoelectrico en las primeras 10 a 24 horas del evento predice de manera muy confiable un pobre desenlace neurológico. Además, un patrón de brote-supresión entre la segunda a cuarta semana de vida se asocia fuertemente con muerte o discapacidad en el 100% de los casos en comparación con el 90% de aquellos que solo lo presentaron durante la primera semana de vida.

Además, los estudios seriados mejoran la capacidad pronóstica del EEG neonatal. Anormalidades moderadas (discontinuidad con IIB < 10 segundos y excesivas ondas agudas de alrededor de 15  $\mu$ V, asincronía/asimetría > 50%) o severas (amplitud < 10  $\mu$ V, sin variabilidad y no reactivo) en las primeras 48 horas de vida y que presentan una mejoría en la primera semana, se asocian con un buen resultado. De la misma manera, recién nacidos con registros de trazo isoelectrico o inactivo (amplitud < 10  $\mu$ V o IIB > 60 segundos) en las primeras seis a ocho horas de vida que mejora de forma importante a las 12 a 24 horas a un trazo discontinuo con IIB < 10 segundos o a un trazo continuo, tendrán un neurodesarrollo normal en el primer a segundo año de vida. Pero aquellos que muestran un trazo isoelectrico, un patrón discontinuo con un IIB de 10-60 segundos o ausencia del ciclo sueño vigilia tendrán como desenlaces la muerte, discapacidad intelectual o parálisis cerebral infantil. Además, la relación que existe entre los patrones de actividad de base del EEG neonatal y el pronóstico neurológico se comporta de manera muy similar en recién nacidos prematuros como de termino.

Podemos concluir que el EEG neonatal es una herramienta útil para determinar de manera temprana, como en las primeras 12 a 24 horas de vida, el desenlace del paciente. Realizar estudios seriados incrementa la capacidad predictiva de este estudio, sobre todo se si toman dentro del periodo de tiempo ideal que es entre las primeras dos horas hasta la primera semana de vida y, en caso de que el recién nacido se encuentre bajo hipotermia, se debe considerar realizar el registro después de las 24 horas de vida ya que en este momento se obtiene el mejor valor predictivo para un pobre resultado neurológico. Sin embargo, pese a la gran cantidad de trabajos publicados, es necesario contar con una descripción estandarizada de la actividad de base del EEG neonatal para determinar si también se puede predecir este desenlace neurológico con alteraciones tanto leves como moderadas de la actividad de base (Tsuchida Tammy N, 2013).

El reto más importante en la interpretación del EEG neonatal es la objetiva cuantificación de la evolución temporal de la actividad espontánea de la actividad cerebral (actividad de base). Para subsanar este problema, algunos autores (Moghadam, y otros, 2021) han utilizado un sistema de calificación de la actividad de base de siete puntuaciones, de tipo ordinal, el cual va en sentido creciente con respecto a la severidad de las anomalías de la actividad de base:

- 0 y 1 representan una actividad cortical normal / casi normal esperada durante el sueño activo y quieto.
- 2 y 3 representan una anomalía creciente en la continuidad,
- 4, 5 y 6 representan una actividad EEG francamente anormal

Este sistema de calificación además puede concebirse como una mezcla de dos dimensiones: una dimensión considera la amplitud (puntuaciones 0, 4 y 6), mientras que la otra dimensión considera la continuidad (puntuaciones 0, 1, 2, 3 y 5). El sistema de puntuación es el siguiente (ver **Tabla 2**):

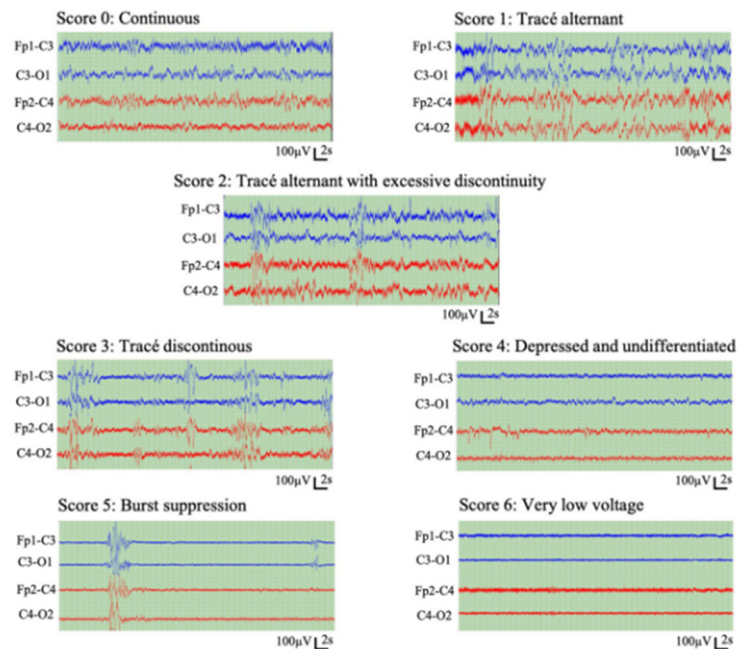
**Tabla 2** Sistema de calificación de la actividad de base del EEG neonatal (Tsuchida, y otros, 2013)

Puntaje	Descripción
0	Continuo
1	Trazo alternante: IIB $\geq 25 \mu\text{V}$ con $\leq 6$ segundos de duración
2	Trazo alternante: IIB $\geq 25 \mu\text{V}$ con $> 6$ segundos de duración
3	Trazo discontinuo: IIB $< 25 \mu\text{V}$
4	Deprimido e indiferenciado: actividad de base con bajo voltaje persistente (amplitud de 5 y 15 $\mu\text{V}$ ) y sin características normales
5	Brote supresión: IIB con voltaje $< 5 \mu\text{V}$
6	Muy bajo voltaje: voltaje $< 5 \mu\text{V}$ o sin actividad cerebral discernible

\* IIB: Intervalo inter-brote

Con esta calificación, se asigna una puntuación a la actividad de fondo del EEG neonatal acorde a la evaluación visual de todos los canales del registro electroencefalográfico la cual se realiza de forma característica en un montaje bipolar longitudinal (Stevenson, Lauronen, & Vanhatalo, 2018), ver **Ilustración 11**

**Ilustración 11.** Ejemplos de las siete calificaciones de la clasificación de la actividad de base del EEG neonatal.



El EEG neonatal no es la única herramienta útil para establecer de forma temprana el futuro resultado neurológico de los recién nacidos con alto riesgo de daño neurológico. Si bien es un instrumento sencillo de operar, no invasivo y de bajo costo capaz de evaluar de forma instantánea los cambios neurofisiológicos en la corteza cerebral; es una manera indirecta de establecer el pronóstico en neurodesarrollo del recién nacido prematuro o de término. Existen muchas otras modalidades que pueden ayudar a establecer de manera muy temprana un acercamiento diagnóstico a los problemas o trastornos del neurodesarrollo. Dichas modalidades son las herramientas de evaluación motora y la neuroimagen. El uso combinado de la resonancia magnética (IRM) con una evaluación estandarizada del desarrollo neuromotor permitirá, al igual que el EEG neonatal, una detección temprana de aquellos niños con alteraciones neurológicas y su consiguiente pobre desenlace neurológico.

Las escalas de evaluación neuroconductual o neuromotoras necesitan ser validas, confiables, útiles clínicamente y estandarizadas. Estas se administran con varios propósitos tales como (Spittle, Doyle, & Boyd, 2008):

- examinar la relación que existe entre la función motora-neurológica-conductual,
- detectar de manera temprana las alteraciones del sistema nervioso central,
- establecer el futuro desenlace,
- evaluar longitudinalmente el neurodesarrollo
- establecer el impacto de las intervenciones sobre el neurodesarrollo.

La evaluación tradicional del periodo neonatal depende de la edad gestacional, estabilidad del recién nacido, así como del constructo teórico. Algunas escalas involucran la observación de la actividad motora espontánea o la postura contra la gravedad, con mínima manipulación; mientras que otras requieren de la interacción para evocar los reflejos primitivos o el tono muscular. Otras pueden requerir a otros dominios de interés tales como el estado conductual del niño, la respuesta social/atencional y la respuesta autonómica. Debido a que no existe un consenso sobre el estándar de oro para la evaluación del recién nacido de término y pretérmino con alto riesgo de daño neurológico, Noble y cols., realizaron un estudio para establecer las propiedades psicométricas de las principales pruebas para la evaluación neuromotora y neuroconductual durante el periodo neonatal, identificando 27 escalas de evaluación de las cuales solo ocho cumplieron los criterios de inclusión:

- Assessment of Preterm Infants' Behaviour (APIB),
- Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioural Scale (NNNS),
- Test of Infant Motor Performance (TIMP),
- Prechtl's Assessment of General Movements (GMA),
- Neurobehavioural Assessment of the Preterm Infant (NAPI),
- Dubowitz Neurological Assessment of the Preterm and Full-term Infant (Dubowitz),
- Neuromotor Behavioural Assessment (NMBA), y
- Brazelton Neonatal Behavioural Assessment Scale (NBAS)

De estas, aquellas cuyo propósito principal es la predicción pronóstica son: TIMP, GMA y Dubowitz; mientras que, aquellas cuyo propósito es la discriminación de la severidad son: APIB, NNNS, TIMP, GMA, NAPI, Dubowitz, NMBA y NBAS. Tras un análisis exhaustivo, se concluyó que las escalas con mejores propiedades psicométricas y buena utilidad clínica son: GMA, TIMP y NAPI. Además, aquella con mejor capacidad predictiva fue la escala de GMA, demostrando así la superioridad evaluativa que tiene dicha escala (Noble & Boyd, 2012).

En un estudio de Bosanquet y cols., se determinó el valor predictivo de la exploración neurológica neonatal, el ultrasonido transfontanelar, la IRM cerebral y la escala de GMA para el diagnóstico de parálisis cerebral infantil. Solo 19 estudios de 351 cumplieron los criterios de selección los cuales incluían: recién nacidos prematuros y de término (de 23 a 41 SDG) con alto riesgo de daño

neuroológico y bajo peso al nacer. Para la escala de GMA se determinó una S del 0.98 (IC95% = 0.74-1.00) y una E del 0.91 (IC95% = 0.83-0.93), para el ultrasonido transfontanela la S fue del 0.74 (IC95% = 0.63-0.83) y su E del 0.92 (IC95% = 0.81-0.96), para la exploración neurológica neonatal la S fue del 0.88 (IC95% = 0.55-0.97) y E del 0.87 (IC95% = 0.57-0.97) y para la IRM su S fue del 0.86-1.00 y la E del 0.89-0.97. Esta revisión concluye que existe fuerte evidencia para considerar que la escala de GMA tiene una buena precisión pronóstica a cualquier edad mientras que la IRM muestra buen rendimiento solo cuando se realiza a una edad corregida a término (Bosanquet, Copeland, Ware, & Boyd, 2013).

La escala de GMA se basa en los movimientos generales, los cuales son un conjunto de movimientos complejos, espontáneos y prominentes que pueden observarse desde la edad fetal hasta las 20 semanas posttérmino. Estos movimientos involucran a todo el cuerpo y ocurren con frecuencia durante el período señalado. Se originan en generadores del movimiento tronco-encefálicos y talamoestriados que son modulados desde el telencéfalo. Fueron descritos por Prechtl, la cual sirve como una herramienta de evaluación de los movimientos espontáneos del recién nacido con el fin de establecer el pronóstico de una afección neurológica y el desenlace a largo plazo del recién nacido. Esta evaluación ha logrado alcanzar una S y una E muy superior a otras evaluaciones o estudios, como lo hemos detallado anteriormente. Se distinguen dos grandes tipos de movimientos generales:

- *Movimientos de contorsión (writhing movements)*, los cuales se observan desde la novena semana de gestación y persisten durante las primeras seis a nueve semanas del post-término, son de amplitud moderada, velocidad lenta y forma elipsoidal.
- *Movimientos de ajetreo (fidgety movements)*, los cuales se observan desde la novena/decima semana post-término hasta las semanas 15/20, son movimientos circulares, de pequeña amplitud, variable aceleración y moderada velocidad, que involucran a todo el cuerpo, cuello, tronco y extremidades. Cuando el niño está despierto se observan de forma continua y cesan cuando el niño fija su atención o llora.

Cuando un recién nacido presenta alguna disfunción del sistema nervioso central, en el análisis cualitativo de la escala de GMA se pueden observar respuestas reflejas estereotipadas, pérdida de la variabilidad de los movimientos o patrones estereotipados de los mismos. Los patrones de movimientos generales anormales se catalogan acorde a sus características, siendo para los movimientos de contorsión los siguientes:

- *Pobre repertorio*: la secuencia de movimientos es monótona, sin la complejidad habitual.
- *Espasmódicos- sincronizados*: movimientos de carácter rígido, con menor fluidez y suavidad. Los músculos del tronco y miembros se relajan y contraen simultáneamente.
- *Caóticos*: movimientos de gran amplitud que ocurren sin orden, suavidad ni fluidez.

Con respecto a las anomalías y su capacidad pronóstica para un desenlace neurológico, en aquellos recién nacidos en quienes se observa una ausencia de los movimientos de ajetreo, tienen altas posibilidades de presentar secuelas neurológicas durante su desarrollo; mientras que en aquellos que son normales, es altamente probable que cursen con un desarrollo normal. En cuanto al pobre repertorio de los movimientos de contorsión, tienen un bajo valor predictivo para problemas o trastornos del neurodesarrollo en el futuro, a diferencia de aquellos que presentan movimientos espasmódicos-sincronizados los cuales se relacionan con niños que tendrán un desenlace desfavorable con un posterior diagnóstico de retraso global del desarrollo y/o parálisis cerebral infantil. Ante los distintos comportamientos de las anomalías de las dos grandes variedades de movimientos, actualmente se sugiere realizar evaluaciones de los movimientos generales periódicamente hasta los tres o cinco meses de vida (Peinado-Gorlat, Gómez de Valcárcel-Sabater, & Gorlat-Sánchez, 2020).



## 6 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se estima que alrededor de un tercio de los niños de tres a cuatro años, no lograrán alcanzar los hitos del desarrollo básicos esperados para su edad. Identificar de forma temprana los problemas y trastornos del desarrollo es fundamental para el bienestar de los niños y sus familias. Una solución a este problema es identificar de manera temprana y clara quienes son aquellos recién nacidos que tienen un alto riesgo de daño neurológico, los cuales se calcula que representan de un tres a cinco por ciento de todos los embarazos. En estos niños, es altamente probable que en un futuro presenten retraso del desarrollo en una o más áreas durante la primera infancia lo que ocasionará una calidad de vida más baja, con múltiples implicaciones negativas para su funcionamiento cognitivo y psicosocial, pobres logros educativos y bajos ingresos económicos, lo que contribuirá a perpetuar el ciclo de la desigualdad.

El EEG es una herramienta que representa la actividad eléctrica de la corteza cerebral generada por las neuronas piramidales, esto se logra con el registro en el tiempo de la diferencia de voltaje entre dos diferentes sitios de distinta ubicación. Es muy útil para el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades neurológicas y en el periodo neonatal es utilizado ampliamente en diversas situaciones tales como establecer el pronóstico del recién nacido con alto riesgo de daño neurológico. La literatura internacional ha sustentado que la evaluación de la actividad de base del EEG neonatal tiene una gran utilidad clínica para predecir el desenlace neurológico en recién nacidos que han sufrido una EIH o cualquier otra patología, muy superior a la otorgada por la exploración neurológica, de tal manera que del 89 al 100% de aquellos pacientes que tengan una actividad de base normal o levemente anormal entre el primer y séptimo día, tendrán un desenlace clínico normal pero aquellos con una actividad de base muy anormal, su resultado final será muerte o discapacidad en un 89 a 100% de los casos. Sin embargo, pese a la gran cantidad de trabajos publicados, es necesario contar con una descripción estandarizada de la actividad de base del EEG neonatal que sea capaz de predecir este desenlace neurológico con alteraciones tanto leves como moderadas de la actividad de base.

Por otro lado, además del EEG neonatal, existen otras herramientas que nos permiten establecer de forma temprana el futuro resultado neurológico de los recién nacidos con alto riesgo de daño neurológico siendo estas: las escalas de evaluación neuroconductual/neuromotora y la neuroimagen. Debido a que no existe un consenso sobre el estándar de oro para la evaluación del recién nacido, existen varios análisis exhaustivos que demuestran que la escala de GMA es aquella escala de evaluación neuroconductual/neuromotora que cuenta con las mejores propiedades psicométricas, buena utilidad clínica y excelente capacidad predictiva. Esta escala, al competir contra la exploración neurológica neonatal, el ultrasonido transfontanelar y la IRM cerebral para el diagnóstico de parálisis cerebral infantil muestra un excelente valor predictivo [S: 0.98 (IC95%=0.74-1.00) y E: 0.91 (IC95%=0.83-0.93)] muy superiores a los estudios enlistados anteriormente.

Actualmente se comienzan a desarrollar estudios que consideren la relación que podría existir entre las anomalías de la actividad de base del EEG neonatal con la escala de GMA. Conocer la relación que existe entre dichas modalidades nos permitirá establecer con mejor precisión el valor predictivo del EEG neonatal. Además, a diferencia de otros estudios, utilizar una interpretación estandarizada de la actividad de base tal como la que propuso Tsuchida y cols en el año 2013 permitiría tener una aproximación más real del verdadero valor predictivo de la actividad de base del registro electroencefalográfico neonatal.

## **7 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

### **7.1 Pregunta de investigación principal**

¿Cuál es la asociación que existe entre las anomalías de la actividad de base del EEG neonatal y las alteraciones cualitativas de los movimientos generales en recién nacidos?

### **7.2 Preguntas de investigación secundarias**

- ¿Cuáles es el número de EEG neonatales normales y anormales en recién nacidos de la UCIN del Hospital Español dentro del periodo de estudio?
- ¿Cuáles son las anomalías electroencefalográficas en la actividad de base encontradas en la población de estudio?
- ¿Cuál es la proporción de individuos dentro de la clasificación de las anomalías de la actividad de base de los EEG neonatales en la población de estudio?
- ¿Cuáles son los tipos de movimientos generales de cada uno de los sujetos de la población de estudio?
- ¿Cuál es la proporción de individuos dentro de la clasificación de las anomalías en los movimientos generales en la población de estudio?

## 8 JUSTIFICACIÓN

Dentro del campo de la neurofisiología y neurología neonatal, una de las situaciones que más dificultades ha presentado en su predicción sin lugar a duda ha sido en los aspectos relacionados con el poder que tiene el EEG neonatal, específicamente las anomalías de la actividad de base, con el futuro pronóstico del recién nacido en aspectos relacionados con su neurodesarrollo y, por tanto, con su futura inserción escolar, desarrollo académico, desempeño laboral y por último, ruptura de las cadenas de la pobreza y discapacidad.

Han existido varias propuestas para el análisis del EEG neonatal considerando varias anomalías, tanto de forma independiente como combinada, para lograr identificar y/o establecer marcadores electroencefalográficos tempranos que puedan predecir las trayectorias del neurodesarrollo de estos recién nacidos y así, en aquellos con alto riesgo de desviaciones o retrasos en el neurodesarrollo, establecer acciones tempranas de intervención para actuar expeditamente sobre dichas alteraciones. Llama la atención que dentro de estas propuestas casi ninguna ha tomado en consideración la guía creada por (Tsuchida, y otros, 2013), de la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica titulada “Guía de terminología y categorización estandarizada del EEG de la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica para la descripción de la monitorización continua del EEG en recién nacidos: Informe del Comité de Monitorización en Cuidados Críticos de la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica”, la cual ha servido desde el año 2013 como una referencia internacional para la estandarización de la terminología de los hallazgos electroencefalográficos en recién nacidos y por ende, el reporte de los mismos.

Con los resultados que se obtengan en el presente estudio se pretende contribuir a comprender si es posible, a través de los conceptos y definiciones desarrolladas en dicha guía, establecer marcadores tempranos electroencefalográficos que se relacionen con marcadores pronósticos del neurodesarrollo y así, cimentar futuros proyectos bajo un diseño de cohorte longitudinal prospectiva que permitan establecer el poder de predicción de dichas anomalías en el resultado final del neurodesarrollo de niños preescolares y escolares.

Por otro lado, se pretende contribuir a dilucidar el debate sobre la real utilidad del EEG neonatal para establecer predicciones pronósticas tempranas en todo tipo de neonato con alto riesgo de daño neurológico y no solo en aquel que padece un cuadro de encefalopatía hipóxico-isquémica o establecer, en la medida de lo posible, si solo estos principios aplican en la patología por asfixia y no en el resto de aquellas padecidas por el recién nacido.

Además, una cosa importante a resaltar es que los marcadores pronósticos tempranos del neurodesarrollo en el periodo neonatal se basan en la integridad de las redes neuronales dadas por las estructuras subcorticales las cuales influyen de forma predominante sobre las respuestas motoras primitivas y el control del movimiento subcortical, ante esto este proyecto puede contribuir a comprender la relación que podría existir entre el funcionamiento de dichas redes neuronales con el EEG neonatal y si alguna disfunción de la red se manifiesta con algún marcador o marcadores bioeléctricos.

Si bien, establecer si existe o no una asociación entre las anomalías de la actividad de base del EEG neonatal con las alteraciones cualitativas de los movimientos generales (movimientos de origen subcortical) es sumamente relevante, también poder establecer si existe alguna entre los distintos grados de disfunción electroencefalografía con la disfunción de los núcleos subcorticales del movimiento. La lógica posiblemente nos indicaría que a mayor disfunción de una lo habrá de la otra,

pero esto no ha sido esta descrito y no necesariamente las alteraciones de una u otra condición son equidistantes entre sí, por lo que sería indispensable establecerla y describirla.

Por otro lado, una de las ventajas a largo plazo de este tipo de proyectos es la de tratar de establecer o desarrollar futuros modelos explicativos o predictivos neurométricos, ya sea solo con EEG neonatal, este combinado con la evaluación de los movimientos generales o ambos con otros estudios tanto clínicos como neurofisiológicos para establecer predicciones tempranas en recién nacidos con alto riesgo neurológico y así proponer futuras intervenciones sobre características particular en desarrollo infantil temprano, toma de decisiones, inserción escolar y desempeño laboral.

## 9 OBJETIVOS

### 9.1 Objetivo general

Establecer la asociación que existe entre las anomalías de la actividad de base del EEG neonatal y las alteraciones cualitativas de los movimientos generales en recién nacidos.

### 9.2 Objetivos específicos

- Determinar el número de EEG neonatales normales y anormales en recién nacidos de la UCIN del Hospital Español dentro del periodo de estudio.
- Describir las anomalías encontradas en los EEG de la población de estudio.
- Clasificar y establecer la proporción de anomalías de la actividad de base de los EEG en la población de estudio.
- Describir los movimientos generales de cada uno de los sujetos de la población de estudio.
- Clasificar y establecer la proporción de tipo de movimiento general acorde a la evaluación de la escala de GMA en la población de estudio.

## **10 HIPÓTESIS**

### **10.1 Hipótesis nula**

No existe una asociación entre el grado de anormalidad de la actividad de base del EEG neonatal con el grado de alteración en la evaluación de la escala de GMA en niños recién nacidos

### **10.2 Hipótesis alterna**

Existe una asociación entre el grado de anormalidad de la actividad de base del EEG neonatal con el grado de alteración en la evaluación de la escala de GMA en niños recién nacidos.

# 11 MATERIAL Y MÉTODOS

## 11.1 Diseño del estudio

Estudio observacional, transversal, retrolectivo, analítico no probabilístico de casos consecutivos que compara dos métodos de evaluación de forma simultánea y sin participación de un grupo de comparación.

## 11.2 Lugar de estudio

Pacientes hospitalizados en la UCIN del Hospital Español entre el periodo comprendido de enero de 2020 a diciembre de 2020

## 11.3 Población de estudio:

Pacientes neonatos que dada su condición de recién nacido con alto riesgo de daño neurológico fueron hospitalizados en la UCIN del Hospital Español en el periodo comprendido de enero de 2020 a diciembre de 2020.

### 11.3.1 Unidad de análisis:

La unidad de análisis será cada uno de los pacientes que hayan ingresado al proyecto

## 11.4 Selección de la muestra:

Se realizará un muestreo no probabilístico de casos consecutivos donde se seleccionarán a todos los pacientes que cumplan los criterios de reclutamiento dentro del periodo comprendido de enero 2020 a diciembre de 2020.

## 11.5 Cálculo de tamaño de muestra

La muestra que conformará este estudio será, por cuestiones operativas y conveniencia de este, aquella que se obtenga a través de un muestreo no probabilístico de casos consecutivos por lo cual no se realizará un cálculo de tamaño de la muestra.

## 11.6 Criterios de selección

### 11.6.1 Criterios de inclusión

- Paciente recién nacido que ingresa a la UCIN del Hospital Español en 2020 y que cuenta con video-electroencefalograma.

### 11.6.2 Criterios de exclusión

- Paciente recién nacido ingresado en la UCIN del Hospital Español hospitalizado en 2020 que no cuente con video-EEG.

- Paciente recién nacido ingresado en la UCIN del Hospital Español hospitalizado en 2020 que cuente un único video-EEG dentro de las primeras 6 horas de nacimiento.

### 11.6.3 Criterios de eliminación

- Paciente recién nacido de la UCIN del Hospital Español hospitalizado en 2020 que cuente con EEG sin vídeo.
- Paciente recién nacido de la UCIN del Hospital Español hospitalizado en 2020 que cuente con registro EEG menor a 20 minutos de registro.
- Paciente recién nacido de la UCIN del Hospital Español hospitalizado en 2020 que cuente con artefacto en el registro del EEG en más del 50% del registro.
- Paciente recién nacido de la UCIN del Hospital Español hospitalizado en 2020 que cuente con vídeo que no enfoque al paciente.

## 11.7 Variables del estudio

### 11.7.1 Variables demográficas

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo	Unidad de medida
<i>Edad cronológica</i>	Edad desde la fecha de última menstruación de la madre hasta la fecha del nacimiento del niño, expresada en semanas	Calculada a partir de la Fecha de la Última Menstruación de la madre	Cuantitativa continua	Semanas
<i>Edad corregida</i>	Tiempo transcurrido en semanas corregidas desde el nacimiento hasta el día la toma del estudio de video-electroencefalograma	Se obtiene calculando el número de semanas que le faltaron al recién nacido para cumplir las 40 semanas de gestación y después restándolas a la edad cronológica.	Cuantitativa continua	Semanas
<i>Sexo</i>	Es la condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Identificación del sexo por médicos encargados	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
<i>Peso al nacer</i>	Es el resultado de la acción de la gravedad sobre las moléculas de un cuerpo al nacimiento. Refleja la reserva energética (tejido adiposo y masa muscular) del organismo.	Registrada mediante balanza pesa bebé con el niño desnudo acostado sobre esta.	Cuantitativa continua	Gramos
<i>Talla al nacer</i>	Es la estatura que presenta un individuo al nacimiento	Registrada con el niño acostado en decúbito dorsal, sin ropa cuidando que sus talones, glúteos y cabeza estén en contacto y alineados con la superficie del infantómetro	Cuantitativa continua	Centímetros
<i>Recién nacido prematuro</i>	Producto de la concepción de menos de 37 semanas de gestación.	Identificación de la edad gestacional menor a 37 semanas de gestación a través de la determinación de la escala de Capurro por médicos encargados	Cuantitativa continua	Semanas
<i>Recién nacido de término</i>	Producto de la concepción de 37 semanas a 41 semanas de gestación	Identificación de la edad gestacional mayor a 37 semanas de gestación a través de la determinación de la escala de Capurro por médicos encargados	Cuantitativa continua	Semanas



### 11.7.2 Variables de interés

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo	Unidad de medida
<b>Resultado de EEG</b>	Resultado global del registro de la actividad eléctrica sobre el cuero cabelludo de los potenciales postsinápticos generados por grupos neuronales localizados sobre la corteza cerebral y que están orientados de forma similar en la cercanía del lugar donde se han colocado los electrodos de registro.	Resultado global plasmado en la sección de conclusiones dentro del reporte del electroencefalograma	Cualitativa nominal	Normal Anormal
<b>Categoría de la actividad de base del EEG</b>	Cualquier actividad electroencefalográfica subyacente que represente el entorno en el que aparece una actividad focal o transitoria, ya sea normal o anormal, y del que se distingue dicho patrón subyacente.	Registrado acorde a lo plasmado tanto en la sección de hallazgos como de conclusiones del reporte del electroencefalograma	Cualitativa ordinal	0: Continuo 1: Trazo alternante: voltaje de IIB* $\geq 25 \mu V^{**}$ con duración de IIB $\leq 6 s^{***}$ 2: Trazo alternante: voltaje de IIB $\geq 25 \mu V$ con duración de IIB $> 6 s$ 3: Trazo alternante: voltaje de IIB $< 25 \mu V$ 4: Deprimido e indiferenciado: actividad de base persistentemente bajo entre 5 y 15 $\mu V$ y sin características normales. 5.- Brote-supresión: voltaje de IIB $< 5 \mu V$ 6.- Muy bajo voltaje: voltaje $< 5 \mu V$ o sin actividad cerebral discernible
<b>Resultado de la GMA</b>	Resultado global del registro de la evaluación de la escala de GMA	Resultado global registrado tras la observación de por los menos dos minutos de video del paciente	Cualitativa nominal	Normal Anormal
<b>Movimientos de contorsión (writhing movements)</b>	Movimientos que se presentan durante las primeras 6 a 9 semanas postérmino y que tienen una amplitud moderada, una velocidad lenta y una forma elipsoidal (contorsión)	Registrada tras la observación de por lo menos dos minutos de video del paciente	Cualitativa ordinal	1.- Normales 2.- Pobre repertorio 3.- Espasmódicos-sincronizados 4.- Caóticos
<p>* IIB: Intervalo inter-brote  ** <math>\mu V</math>: microvoltios  *** s: segundos</p>				

### 11.8 Metodología general del estudio

1. Identificación de los sujetos a través de la revisión de los reportes de electroencefalogramas neonatales del servicio neurofisiología.
2. Categorización del resultado del electroencefalograma neonatal acorde a la descripción plasmada en la sección de conclusiones dentro del reporte.
3. Categorización del puntaje de la actividad de base del electroencefalograma neonatal acorde a las descripciones plasmadas en la sección de hallazgos y de conclusiones dentro del reporte.
4. Captura de categorización del resultado y del puntaje de la actividad de base en una base de datos.
5. Búsqueda de cada uno de los estudios en el archivo del servicio de neurofisiología.

6. Evaluación de concordancia entre observadores, la cual se realizará mediante la selección de 10 vídeos de video-EEG neonatales realizados en los pacientes recién nacidos de la UCIN del Hospital Español hospitalizado en el año 2021 y que serán evaluados por los observadores de forma independiente para realizar la categorización de los movimientos de generales de la escala de GMA. Tras la categorización de los 10 vídeos por ambos observadores se realizará una kappa de concordancia. Si el resultado de dicha prueba es mayor a 0.80 se dará por concluido el procedimiento de evaluación de concordancia. En caso de obtener un resultado menor a 0.80 se repetirá el ejercicio con otros 10 nuevos videos y así sucesivamente hasta obtener una índice kappa mayor a 0.80.
7. Categorización de los movimientos generales de la escala de GMA mediante la visualización del video del estudio del paciente. Cada uno de estos vídeos será evaluado mediante la observación de por lo menos dos minutos de registro y dicha evaluación se realizará por dos observaciones de forma independiente.
8. Captura de la categorización de los movimientos generales de la escala de GMA en la base de datos donde se encuentran las otras variables de interés.
9. Obtención del resto de las variables sociodemográficas tanto de los reportes del estudio como dentro de los datos capturados para la realización del estudio.
10. Captura de las variables sociodemográficas en la base de datos donde se encuentran el resto de las variables.

#### 11.9 Instrumentos de medición

El estudio de EEG se realizó con el equipo portátil de video-electroencefalograma y polisomnografía digital de 32 canales, marca CADWEL Easy III (Cadwell Laboratories). Previo al registro se utilizó el gel abrasivo suave Nuprep para la limpieza de los sitios de registro electroencefalográfico. La colocación de electrodos se llevó a cabo mediante el Sistema Internacional 10-20 de la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica (IFCN) y los electrodos colocados fueron: Fp1, Fp2, C3, C4, T3, T4, O1 O2, Fz, Cz y Pz, además de los electrodos EKG 1 y EKG 2; cuando el estudio fue una polisomnografía neonatal además de los electrodos antes mencionados se agregaron los siguientes electrodos: EOG1, EOG2, EMG 1 y EMG 2; además del sensor nasal termistor y la banda torácica. Los pacientes fueron siempre registrados en posición de decúbito dorsal. con brazos, piernas y tórax descubiertos. Se registró en los estadios bioconductuales de vigilia y sueño fisiológico. Se utilizaron el filtro HF en 70 Hz y LF en 1 Hz, la velocidad de barrido fue de 30 ms/div y la ganancia fue de 10  $\mu$ v/div.

#### 11.10 Plan de análisis estadístico

##### 11.10.1 Fase I (análisis descriptivo)

Análisis de los datos utilizando medidas de tendencia central y medidas de dispersión, de acuerdo con la distribución de los datos. Se realizará prueba de normalidad con el método de Kolmogorov-Smirnov.

##### 11.10.2 Fase II (análisis inferencial)

El análisis bivariado entre las variables cualitativas dicotómicas se realizó mediante la prueba exacta de Fisher y para la comparación entre variables cualitativas ordinales se utilizó el coeficiente de correlación de Kendall (Tau C de Kendall). Se utilizó para todos estos análisis el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 25.

## 12 CONSIDERACIONES ÉTICAS

### 12.1 Riesgo de la investigación.

El proyecto de “Asociación de la actividad de base en el electroencefalograma neonatal con la evaluación de movimientos generales en niños recién nacidos” en el cual se buscará la posible existencia de una relación entre la actividad de base de los EEG neonatales realizados en recién nacidos de la UCIN del Hospital Español hospitalizado en el año 2020; es un estudio donde solo se realizará una revisión tanto del reporte del estudio como una evaluación mediante una observación cegada de los movimientos del niño durante el registro electroencefalográfico y no implicara ningún otro procedimiento, maniobra o riesgo para el recién nacido. Tanto la revisión de los reportes como la evaluación de los movimientos del neonato será realizado por personal médico quienes además de contar con una alta ética profesional, tienen un entrenamiento profesional formal para la escala de GMA. Dado que ninguno de estos procedimientos conlleva a un riesgo mayor consideramos que el proyecto respeta el principio de no maleficencia.

A todos los reportes de estudios y estudios de los pacientes que sean seleccionados para ingresar a este estudio se les realizarán los mismos procedimientos y métodos de evaluación, con lo que se cumplen los principios de equidad y autonomía.

Se realizará una revisión exhaustiva de los reportes de los estudios de EEG neonatal para obtener tanto las variables sociodemográficas como las variables de interés. Después, se buscarán y obtendrán los estudios originales para que, dos investigadores de forma independiente revisen por lo menos dos minutos de vídeo del paciente y puedan emitir así una evaluación de los movimientos generales que tuvo el paciente durante la realización del estudio para obtener de esta manera la variable de interés “movimientos generales”. En todo momento, el Dr. Guillermo Vargas López, responsable y titular de este proyecto de investigación, se compromete a resguardar completamente la confidencialidad de los pacientes que por uno u otro motivo participen en cualquiera de las fases de este proyecto y a cuidar en todo momento la identidad e integridad de los videos de los participantes evitando en compartir dicho material con terceros en cualquier formato o medio. El Dr. Guillermo Vargas López se compromete a que cualquiera de los datos de este proyecto de investigación será solo utilizados para aspectos de investigación, por lo que se respeta y cumple así el principio de confidencialidad.

Dado que este estudio no conlleva ningún riesgo para el paciente ya que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variable fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaran en el estudio y debido a que en este estudio se emplean solo técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, este estudio se considera un estudio sin riesgo acorde al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, esto suscrito en el titulo segundo: “de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, capítulo I, artículo 17.

### 12.2 Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto.

Tras la realización de este estudio se conocerá si existe alguna relación entre la actividad de base del EEG neonatal y los movimientos generales de la escala de GMA y de esta manera, comprender mucho mejor el cómo se comportan los aspectos relacionados con el pronóstico del recién nacido en su neurodesarrollo con el EEG neonatal. Además, se busca aportar conocimiento preciso sobre posibles marcadores electroencefalográficos tempranos que nos ayuden a predecir las trayectorias futuras recién nacidos y así, ayudar a esclarecer de manera más concisa el debate que existe sobre la utilidad

pronóstica del electroencefalograma neonatal. Por otro lado, se busca cimentar conocimiento sobre la influencia que tienen las disfunciones de redes subcorticales sobre el electroencefalograma neonatal y si dicha manifestación puede ser o no un marcador bioeléctrico temprano que favorezcan la construcción de futuros modelos explicativos o predictivos neurométricos. Por último, se busca iniciar una serie de acciones que permitan el desarrollo de estudios prospectivos enfocados en los aspectos pronósticos neurofisiológicos del periodo neonatal.

### 12.3 Confidencialidad

Los resultados serán analizados de manera grupal, no caso por caso, por lo que no se publicarán resultados individuales sino el comportamiento del grupo, y los datos obtenidos serán manejados con claves asignadas a cada paciente para fines de análisis. El Dr. Guillermo Vargas López, responsable y titular de este proyecto de investigación, se compromete a resguardar por completo la confidencialidad de los pacientes que por uno u otro motivo participen en cualquiera de las fases de este proyecto, a cuidar en todo momento la identidad e integridad de los videos de los participantes evitando en compartir dicho material con terceros en cualquier formato y a utilizar cualquiera de los datos de este proyecto solo para aspectos de investigación.

### 12.4 Forma de selección de los participantes.

Se realizará un muestreo no probabilístico de casos consecutivos donde se seleccionarán a todos los pacientes que cumplan los criterios de reclutamiento dentro del periodo comprendido de enero 2020 a diciembre de 2020.

### 12.5 Conflictos de interés.

El investigador responsable del proyecto, Dr. Guillermo Vargas López declara bajo su responsabilidad que:

No se encuentra en una situación de conflicto de interés con respecto a la realización de este proyecto de investigación titulado: “Asociación de la actividad de base en el electroencefalograma neonatal con la evaluación de movimientos generales en niños recién nacidos”, ya que no existe relación comercial o económica directa con algún patrocinador, no existe relación profesional directa con algún patrocinador y además, no existe alguna causa o motivo que pudiera afectar la objetividad o independencia en el desempeño de las funciones de los investigadores involucrados en este proyecto. Por lo que se puede concluir que no existe conflicto de interés de cualquier índole ya sea económica, de afinidades políticas, de relaciones familiares o sentimentales o de cualquier tipo de relación o de intereses comunes.

## 13 RESULTADOS

### 13.1 Caracterización de la población de estudio

Un total de 227 pacientes fueron atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Español durante el periodo seleccionado para llevar a cabo el estudio, de estos 34 contaban con por lo menos un registro electroencefalográfico y 32 cumplieron cabalmente los criterios de selección para ingreso al estudio. La gran mayoría fueron productos obtenidos a través de vía abdominal mediante cesárea 29 (90.6%) y solo 3 (9.4%) mediante vía vaginal. En cuanto a sexo, se encontró una prevalencia de 11 femeninos (34.4%) y 21 masculinos (65.6%). La mediana de la edad gestacional al nacimiento se encontró en 35.3 SDG con un rango que va desde las 27.2 SDG como mínimo hasta 39.5 SDG como máximo. La media de las variables somatométricas al nacimiento fueron las siguientes: para el peso fue de 2,205 g ( $\pm$  785 g), de la talla al nacimiento fue de 45 cm ( $\pm$  5.8 cm), del perímetro cefálico fue de 31.7 cm ( $\pm$  3.6 cm), del perímetro torácico fue de 28.6 cm ( $\pm$  3.5 cm) y del perímetro abdominal fue de 27.2 cm ( $\pm$  4.0 cm). Con respecto a la calificación Apgar al nacimiento, la mediana en el primer minuto fue de 9 con un mínimo de 3 y un máximo de 9, mientras que la mediana a los 5 minutos también fue de 9 pero con un mínimo que incremento a 5 y un máximo en 9. A continuación se detallan dichas variables acorde a si presentaron o no anomalías electroencefalográficas en la actividad de base (**Tabla 3**):

**Tabla 3.** Variables sociodemográficas acorde a si presentaron o no anomalías en la actividad de base del EEG.

Variable	EEG normal n (%) o n (DE)	EEG anormal n (%) o n (DE)	valor p
<b>Vía de nacimiento</b>			
Cesárea	17 (59)	12 (41)	0.57*
Parto	1 (33)	2 (64)	0.57*
<b>Sexo</b>			
Femenino	7 (64)	4 (36)	0.71*
Masculino	11 (52)	10 (48)	0.71*
Edad gestacional	34.6 (27.2/39.1)	35.6 (28.3/39.5)	0.67**
Peso	2 171 g ( $\pm$ 854 g)	2 250 g ( $\pm$ 716 g)	0.78***
Talla	44.6 cm ( $\pm$ 6.4 cm)	45.9 cm ( $\pm$ 5.0 cm)	0.58***
Perímetro cefálico	31.2 cm ( $\pm$ 3.8 cm)	32.3 cm ( $\pm$ 3.5 cm)	0.43***
Perímetro torácico	28.5 cm ( $\pm$ 3.7 cm)	28.8 cm ( $\pm$ 4.4 cm)	0.80***
Perímetro abdominal	26.9 cm ( $\pm$ 4.4 cm)	27.5 cm ( $\pm$ 3.7 cm)	0.71***
<b>Apgar</b>			
1 min	9 (7/9)	6 (3/9)	<b>0.001**</b>
5 min	9 (9/9)	8 (5/9)	<b>0.005**</b>

\* Valor p obtenido mediante prueba Exacta de Fisher

\*\* Valor p obtenido mediante prueba de U de Mann-Whitney

\*\*\* Valor p obtenido mediante prueba de t de Student

La mediana de días de hospitalización fue de 32 días con un rango mínimo de 2 días y un máximo de 108 días. Con respecto a las patologías de base de los pacientes de la muestra, el 40% mostro algún tipo de patología neurológica, 56% pulmonares, 13% cardiovasculares, 25% gastrointestinales, 31% metabólicas, 31% hidroelectrolíticas, 56% infecciosas, 16% hematológicas y 19% malformaciones de distintos tipos. Vale la pena destacar que la asfixia perinatal se presentó en 9 de los 13 pacientes con alteraciones neurológicas, lo que representa el 68% del total de dichas alteraciones y el 28% de total de la muestra. Las patologías específicas encontradas en la muestra se detallan a continuación en la **Tabla 4**:

**Tabla 4.** Patologías de los pacientes incluidos en la muestra.

<b>Patologías</b>	<b>n (%)</b>
<u><i>Neurológicas</i></u>	<u><i>13 (41%)</i></u>
Asfixia perinatal	9 (68 %)
Edema cerebral	2 (16 %)
Hemorragia intracraneal	1 (8 %)
Apnea	1 (8 %)
<u><i>Pulmonares</i></u>	<u><i>18 (56%)</i></u>
Síndrome de dificultad respiratoria	16 (82 %)
No especificado	2 (11 %)
<u><i>Cardiovasculares</i></u>	<u><i>4 (13 %)</i></u>
Hipertensión arterial pulmonar	3 (75 %)
Hipertensión arterial sistémica	1 (25 %)
<u><i>Gastrodigestivo</i></u>	<u><i>8 (25 %)</i></u>
Colestasis	1 (12%)
Sangrado de tubo digestivo	1 (12 %)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	2 (25 %)
Enterocolitis necrotizante	3 (37%)
Otros	1 (12%)
<u><i>Metabólico</i></u>	<u><i>10 (31 %)</i></u>
Hiperbilirrubinemia	2 (20 %)
Hipernatremia	1 (10 %)
Hipoglucemia	7 (70 %)
<u><i>Alteraciones hidroelectrolíticas/ácido base</i></u>	<u><i>10 (31 %)</i></u>
Acidosis respiratoria	2 (20 %)
Acidosis metabólica	7 (70 %)
Mixta	1 (10%)
<u><i>Infeccioso</i></u>	<u><i>18 (56 %)</i></u>
Infección de vías urinarias	1 (6 %)
Potencialmente infectado	1 (6 %)
Conjuntivitis	5 (28 %)
Sepsis	11 (60 %)
<u><i>Hematológicas</i></u>	<u><i>5 (16 %)</i></u>
Anemia	5 (100%)
<u><i>Malformaciones</i></u>	<u><i>6 (19 %)</i></u>
Atresia esofágica	1 (16 %)
Persistencia de conducto arterioso	1 (16 %)
Comunicación interventricular	2 (32 %)
Comunicación interauricular	1 (16 %)
Ectasia pielocaliceal	1 (16 %)

### 13.2 Resultados de los registros electroencefalográficos:

Con respecto a los 32 EEG neonatales, la mediana para la realización del EEG neonatal fue de 16 días posteriores al nacimiento con un mínimo de 1 día y un máximo de 118 días. Por otro lado, la mediana de la edad gestacional del paciente al momento del estudio fue de 38.1 SDG con un mínimo de 29.3 y un máximo de 49.5 SDG. Un total de 20 (63%) fueron reportados como anormales y los restantes 12 (37%) como normales. Además, el 78% (25) de los registros fueron descritos con ausencia de actividad irritativa mientras que solo el 22% (7) presentaron dicha actividad paroxística, todos estos últimos dentro de los 20 registros reportados como anormales donde representan el 35% de estos. Cuando utilizamos la propuesta del sistema de calificación de la actividad de base de Moghadam (Moghadam, y otros, 2021) la cual se basa en la “Guía de terminología y categorización estandarizada del EEG de la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica para la descripción de la monitorización continua del EEG en recién nacidos: Informe del Comité de Monitorización en Cuidados Críticos de la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica” (Tsuchida, y otros, 2013), encontramos lo siguiente (ver **Tabla 5**):

**Tabla 5.** Número de estudios identificados en cada categoría del sistema de clasificación de la actividad de base

Categoría	Número de estudios n (%)
0: Trazo continuo	0 (0 %)
1: Trazo alternante con voltaje de IIB $\geq 25 \mu\text{V}$ y duración de IIB $\leq 6 \text{ s}$	6 (18%)
2: Trazo alternante con voltaje de IIB $\geq 25 \mu\text{V}$ y duración de IIB $> 6 \text{ s}$	8 (25%)
3: Trazo alternante con voltaje de IIB $< 25 \mu\text{V}$	4 (13%)
4: Trazo deprimido e indiferenciado por actividad de base persistentemente bajo entre 5 - 15 $\mu\text{V}$ y sin características normales	10 (31%)
5: Trazo de brote-supresión por voltaje de IIB $< 5 \mu\text{V}$	4 (13%)
6: Muy bajo voltaje: voltaje $< 5\mu\text{V}$ o sin actividad cerebral discernible	0 (0 %)

### 13.3 Resultados de la escala de GMA

Con respecto a la escala de GMA de los 32 pacientes con registro electroencefalográfico, solo fue posible evaluar a 30 pacientes ya que dos no cumplieron con las características necesarias en aspectos de calidad para hacer una adecuada valoración. De estas 30 evaluaciones, 16 (53%) fueron normales mientras que 14 (47%) fueron anormales. Debido a que la evaluación de la escala de GMA se hizo al mismo momento de la realización del EEG neonatal, la mediana de la edad gestacional fue de 38. 1 SDG con un mínimo de 29.3 y un máximo de 49.5 SDG, motivo por el cual solo se evaluaron los movimientos de contorsión (*writhing movements*). A continuación, se detallan de forma específica el número de sujetos identificados en cada una de las categorías de la escala de GMA (ver **Tabla 6**)

**Tabla 6.** Número de pacientes identificados en cada categoría de la escala de GMA

Categoría	Número de estudios n (%)
<i>Movimientos de contorsión (writhing movements),</i>	
Normales	16 (53 %)
Pobre repertorio	4 (13 %)
Espasmódicos-sincronizados	10 (34 %)
Caóticos	0
<i>Movimientos de ajetreo (fidgety movements),</i>	
Normales	0
Anormales	0
Ausentes	0

### 13.4 Asociación entre los resultados del EEG neonatal y la escala de GMA

Con respecto a la asociación entre el resultado de la actividad de base del EEG y las alteraciones cualitativas en la escala de GMA, se encontró que 14 (47 %) registros electroencefalográficos con actividad de base normal tuvieron una evaluación normal de movimiento generales, mientras que solo 3 (10 %) tuvieron un resultado en dicha evaluación anormal. Por otro lado, 11 (37 %) de los EEG neonatales con actividad de base anormal mostraron una evaluación anormal de los movimientos generales y solo 2 (7%) fueron normales en la escala de GMA. Con estos resultados encontramos que un resultado anormal en la escala de GMA se asocia de forma significativa con un resultado anormal en la actividad de base del EEG [OR = 25.7 (IC 95% = 3.6 - 181.4),  $p \leq 0.001$ ]. Al evaluar la asociación del resultado de la actividad de base del registro electroencefalográfico contra las alteraciones específicas en la escala de GMA, no encontramos que el resultado anormal de pobre repertorio dentro de los movimientos de contorsión se asociara de forma significativa con un resultado anormal en la actividad de base del EEG [OR = 7.0 (IC 95% = 0.6 - 81.7),  $p = 0.16$ ]; pero con relación al resultado de los movimientos espasmódicos-sincronizados dentro de los movimientos de contorsión,

encontramos una asociación estadísticamente significativa con un resultado anormal de la actividad de base del EEG [OR = 63.0 (IC 95% = 4.9 - 800.7),  $p \leq 0.001$ ] ver **Tabla 7**.

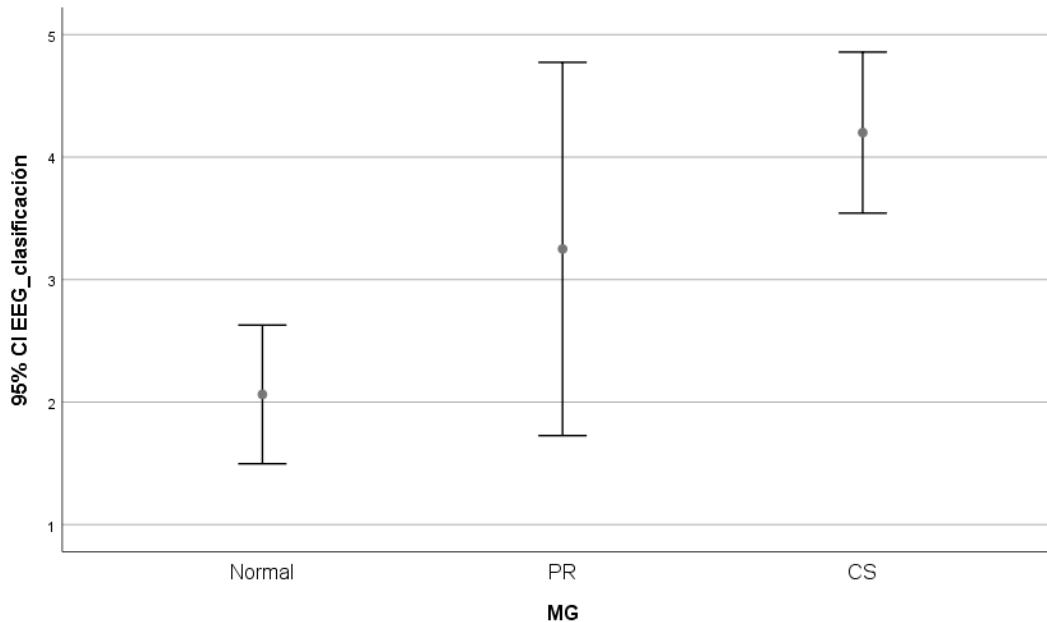
**Tabla 7.** Tablas cruzadas y estimación de OR para las distintas asociaciones de actividad de base del EEG neonatal y la evaluación de la escala GMA

GMA	EEG normal	EEG anormal	OR	IC 95%	P
Anormal/ normal	3 / 14	11 / 2	25.7	3.6 – 181.4	$\leq 0.001^*$
Pobre repertorio/ normal	2 / 14	2 / 2	7.0	0.6 - 81.7	0.16*
Espasmos-sincronizados/ normal	1 / 14	9 / 2	63.0	4.9 – 800.7	$\leq 0.001^*$

\* Valor p obtenido mediante prueba Exacta de Fisher

Por otro lado, cuando realizamos el análisis de la relación que existe entre las distintas categorías del sistema de clasificación de la actividad de base con respecto a las distintas categorías de evaluación de la escala de GMA encontramos la siguiente distribución de los datos (ver **Ilustración 12**):

**Ilustración 12.** Tendencia de correlación entre el sistema de clasificación de la actividad de base del EEG neonatal y la evaluación de la escala de GMA



Observamos que tanto la media como la variabilidad del grupo de movimientos generales se ubica entre las 1, 2 y 3 de la clasificación de la actividad de base del EEG neonatal, para pobre repertorio la media del grupo se mueve alrededor de la clasificación 3 pero con una muy amplia variabilidad del grupo y por último, para aquellos con movimientos generales de contorsión tipo espasmódicos-sincronizados la media y variabilidad del grupo se ubica entre la clasificación 4 y 5 de la actividad de base del EEG neonatal. Tras realizar el coeficiente de correlación de Kendall, encontramos que existe una correlación moderadamente alta entre ambos grupos de variables (Coeficiente  $T = 0.65$ ,  $p \leq 0.001$ ); de tal manera que una mayor afección en la escala de movimientos generales se relaciona con una mayor afección en la actividad de base del EEG neonatal.



## 14 DISCUSIÓN

Los recién nacidos que cuentan con alto riesgo de daño neurológico mostrarán un pobre crecimiento y un desarrollo marcadamente anormal debido a múltiples factores adversos perinatales. Se ha demostrado que las secuelas neurológicas en estos recién nacidos son 30 veces mayores que en recién nacidos sin riesgo y totalmente normales. El SNC del feto y del recién nacido tiene una fuerte susceptibilidad a ser dañado fácilmente, pero a la vez, tiene una gran plasticidad. Detectar y atender a este tipo de niños mediante intervenciones de instauración temprana mejorará significativamente el desarrollo neurológico a largo plazo. Ante esto, es indispensable juzgar con precisión el futuro neurodesarrollo del recién nacido, así como crear herramientas de fuerte predicción, factibles de operar y de alta reproducibilidad (Oivieri, y otros, 2012).

Mediante este trabajo de investigación se evaluó la relación que existe entre la actividad de base del EEG neonatal con la evaluación de la escala de GMA en un grupo de niños recién nacidos de la UCIN del Hospital Español. Con respecto al análisis de las variables sociodemográficas de aquellos recién nacidos con un EEG neonatal normal o anormal, se encontró que no existe una diferencia estadísticamente significativa en lo que respecta a su vía de nacimiento, sexo, edad gestacional y variables somatométricas, demostrando que ambos grupos son comparables y que el haber tenido un resultado electroencefalográfico normal o anormal se debe solamente a la presencia o no de anomalías electroencefalográficas causadas muy posiblemente por otras condiciones. Una variable fuertemente relacionada para tener un EEG neonatal anormal fue haber presentado una calificación Apgar baja, tanto en el primer como en el quinto minuto de vida extrauterina, siendo esto constatado en la **Tabla 3** donde podemos observar un mayor valor de las medianas para las calificaciones Apgar el minuto primero y quinto en el grupo con EEG neonatal normal ( $p= 0.001$ ). Este hallazgo es similar a aquel descrito por Seonghoon E y cols. (Seonghoon, y otros, 2016), mediante un estudio retrospectivo en el Hospital Universitario Chung-Ang donde se revisaron los expedientes clínicos de todos aquellos niños menores de un año con crisis epilépticas en el periodo comprendido de enero de 2006 a mayo de 2015, encontraron una correlación inversa entre el puntaje Apgar al minuto ( $-0.477 p<0.0001$ ) y a los cinco minutos ( $-0.407 p<0.0001$ ) con las anomalías electroencefalografías de los pacientes, lo que nos hace considerar al igual que estos autores y con base a los resultados de nuestro estudio, que las puntuaciones bajas en Apgar se relacionan fuertemente con una mayor cantidad de alteraciones electroencefalográficas siendo esto el reflejo de anomalías funcionales cerebrales en niños con asfixia o datos incipientes de la misma.

Uno de nuestros hallazgos principales fue que existe una fuerte asociación entre un resultado anormal de la actividad de base del EEG y un resultado anormal en la escala de GMA ( $OR\ 25.7, p \leq 0.001$ ), dicha asociación de forma específica fue para los movimientos espasmódicos-sincronizados ( $OR\ 63.0, p \leq 0.001$ ). Con esto podemos inferir en nuestra población que, ante la presencia de un recién nacido prematuro o de término en la UCIN con movimientos de contorsión anormales tipo espasmódicos-sincronizados, es altamente probable encontrar un registro electroencefalográfico con una actividad de base anormal. Ante esto, estamos obligados a confirmar que tipo de anomalía es la que presenta nuestro paciente mediante la realización de un EEG neonatal para tratar de establecer un pronóstico temprano, esta afirmación en primera instancia la basamos en la importancia que tiene la escala de GMA demostrada en el estudio de Bosanquet y cols. (Bosanquet, Copeland, Ware, & Boyd, 2013), en el cual se determinó que el valor predictivo de la escala de GMA para el diagnóstico de parálisis cerebral infantil es de 0.98/0.91, S y E respectivamente. Por otro lado, si bien se cuenta con escasos estudios a largo plazo para establecer el valor predictivo del EEG neonatal en el diagnóstico de algún problema o trastorno del neurodesarrollo, se ha demostrado que el registro electroencefalográfico en esta edad por sí mismo tiene un buen valor predictivo. En el estudio realizado por Abdul y cols. (Abdul, Lai, Azemi, Boashash, & Colditz, 2016), se determinó que una

actividad de base en brote-supresión tiene una S del 0.87 y una E del 0.82 para problemas del neurodesarrollo, mientras que un bajo voltaje y un trazo isoeléctrico, tienen una S=0.92/E=0.99 y una S=0.78/E=0.99, respectivamente.

Si bien, existen estudios que confirman la utilidad de ambos métodos de forma independiente, es sumamente importante crear modelos neurométricos capaces de tener una mejor predicción temprana en nuestros pacientes ante la presencia de diversos factores de riesgo para daño neurológico. Qinfen Z y cols. (Qinfen, Yongsu, Xuan, & Wenjuan, 2021), evaluaron el poder de densidad espectral (PDE) del EEG, los potenciales evocados relacionados a evento (PRE) y la evaluación de la escala de GMA para determinar el valor predictivo de la combinación de estas técnicas en el pronóstico de neurodesarrollo en un grupo 71 de recién nacidos con alto riesgo de daño neurológico contra un grupo control conformado por 30 recién nacidos de término sin factores de riesgo, todos ellos evaluados en su neurodesarrollo al año de edad. Encontraron para el PDE EEG una S 76.5%, E 87.0%, VPP 65.0% y VPN 92.2%, para GMA una S 82.4%, E 83.3%, VPP 60.9%, VPN 93.8%, para PDE EEG + PRE una S 85.7%, E 91.2%, VPP 70.6% y VPN 96.3% y para la combinación de las tres modalidades (PDE EEG + PRE + GMA) una S 90.0%, E 95.1%, VPP 75.0% y VPN 98.3%. Este estudio demuestra la importancia de combinar distintos métodos que evalúan desde distintas perspectivas la funcionalidad del SNC y así, establecer mejores valores predictivos tempranos sobre el neurodesarrollo de niños con alto riesgo de daño neurológico. Si bien, nuestro estudio no es un seguimiento longitudinal para establecer valores pronósticos, es un estudio que establece claramente que existe una asociación entre el EEG y la escala de GMA dando pie a la construcción de estudios longitudinales para estimar el valor predictivo de ambas y/o otras modalidades.

Un valor agregado de este estudio es que hemos utilizado un método confiable, válido y sencillo de evaluar la actividad de base del registro electroencefalográfico neonatal siendo así, el primer estudio en utilizar una escala de evaluación visual estandarizada de la actividad de base del EEG basada en las últimas guías de lectura e interpretación del EEG neonatal de la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica (Tsuchida, y otros, 2013). Esto es relevante ya que si bien existen diferentes escalas que se han utilizado para clasificar las anomalías del EEG neonatal y entre estas se ha demostrado que tiene una buena capacidad para predecir un buen o pobre resultado para actividades de base normal o anormal, no es así con respecto a patrones anormales específicos tales como el brote supresión. El patrón de brote supresión ha mostrado una gran variabilidad en su capacidad predictiva encontrándose entre un 80 a 100% relacionado con muerte o discapacidad severa del neurodesarrollo, siendo esta amplia variabilidad atribuida a las diferentes definiciones otorgadas por distintos autores (Tsuchida Tammy N, 2013). Utilizar una única escala basada en las definiciones más actuales de las anomalías de base del EEG neonatal nos permitirá establecer valores predictivos más certeros o establecer correlaciones más reales entre los hallazgos clínicos y electroencefalográficos, siendo esto otro de nuestros hallazgos principales, donde observamos que aquellos pacientes con movimientos generales de contorsión tipo espasmódicos-sincronizados la media y variabilidad del grupo se ubica entre la clasificación 4 (trazo deprimido e indiferenciado por bajo voltaje persistente) y 5 (trazo en brote supresión) de la actividad de base del EEG neonatal (Coeficiente  $T = 0.65$ ,  $p \leq 0.001$ ).

## 15 CONCLUSIONES

Existe en nuestra muestra, una fuerte asociación entre la actividad de base del EEG neonatal con la evaluación de la escala de GMA [OR = 25.7 (IC 95% = 3.6 - 181.4),  $p \leq 0.001$ ]. Un resultado anormal en la actividad de base del EEG neonatal se asocia fuertemente con la presencia de movimientos espasmódicos-sincronizados [OR = 63.0 (IC 95% = 4.9 - 800.7),  $p \leq 0.001$ ]. Además, encontramos que una mayor afección en la escala de movimientos generales se relaciona con una mayor afección en la actividad de base del EEG neonatal (Coeficiente T = 0.65,  $p \leq 0.001$ ).

En cuanto a las limitaciones del estudio, el número de pacientes fue pequeño por lo que no fue posible establecer una asociación significativa para los movimientos de contorsión de pobre repertorio y, de la misma manera, en el análisis específico de correlación con el sistema de clasificación de la actividad de base encontramos que los movimientos de pobre repertorio se distribuían en una mayor cantidad de categorías. Realizar futuros proyectos con un número más grandes puede ser útil para aclarar este punto. Establecer estudios longitudinales a largo plazo permitirá establecer el valor predictivo real de estas anomalías de la actividad de base del EEG neonatal de forma individual como en combinación con la evaluación de la escala de GMA

## 16 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdul A., Lai MM., Azemi G., Boashash B. & Colditz PB. (Jan 2016). EEG background features that predict outcome in term neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy: a structured review. *Clinical Neurophysiology*, 127(1), 285-296.
- Almubarak S. & Wong PK. (Apr 2011). Long-term clinical outcome of neonatal EEG findings. *Journal Clinical Neurophysiology*, 28(2), 185-189.
- American Academy of Pediatrics: Committee on Children With Disabilities. (2001). Developmental Surveillance and Screening of Infants and Young Children. *Pediatrics*, 108(1), 192-195.
- André M., Lamblin M., d'Allest A., Cuzi-Dascalova L., Moussalli-Salefranque F., Nguyen Te TS., Plouin P. (May 2010). Electroencephalography in premature and full-term infants. Developmental features and glossary. *Neurophysiologie Clinique*, 40(2), 59-124.
- Biagioni E., Bartalena L., Boldrini A. & Pieri R. (2000). Electroencephalography in infants with periventricular leukomalacia: Prognostic features at preterm and term age. *Journal of Child Neurology*, 15(1), 1-6.
- Biagioni E., Mercuri E., Rutherford M., Cowan F., Azzopardi D., Frisone M F., Dubowitz L. (2001). Combined use of electroencephalogram and magnetic resonance imaging in full-term neonates with acute encephalopathy. *Pediatrics*, 107, 461-468.
- Bosanquet M., Copeland L., Ware R. & Boyd R. (Apr 2013). A systematic review of test to predict cerebral palsy in young children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 55(5), 418-426.
- Costello J., Foley DL. & Angold A. (2006). 10-year research update review: the epidemiology of child and adolescent psychiatric disorders: II. Developmental epidemiology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45(1), 8-25.
- Doménech Martínez E., Castro Conde JR., Lorenzo CR., Méndez Pérez A. & González-Azpeitia G. (Jun 1993). Prognostic value of the electroencephalogram in hypoxic ischemic encephalopathy. *Anales Españoles de Pediatría*, 38(6), 517-523.
- Dworking P. (1993). Detection of behavioral, developmental and psychosocial problems in pediatric primary care practice. *Curr Opin Pediatr*, 5, 531-6.
- El-Ayouty M., Abdel-Hady H., El-Mogy S., Zaghlol H., El-Beltagy M. & Aly H. (Sep 2007). Relationship between electroencephalography and magnetic resonance imaging findings after hypoxic-ischemic encephalopathy at term. *American Journal of Perinatology*, 24(8), 467-473.
- Grantham-McGregor S., Cheung YB., Cueto S., Glewwe P., Richter L., & Strupp B. (Jan 2007). Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet*, 369(9555), 60-70.
- Holmes GL. & Khazipov R. (2007). Basic Neurophysiology and the Cortical Basis of EEG. En A. S. Blum, & S. B. Rutkove, *The Clinical Neurophysiology Primer* (págs. 19-33). Totowa NJ: Humana Press.
- Holmes GL. & Lombroso CT. (Jul 1993). Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 10(3), 323-352.
- Holmes G., Rowe J., Hafford J., Schmidt R., Testa M. & Zimmerman A. (1982). Prognostic value of the electroencephalogram in neonatal asphyxia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 53, 60-72.

- Kane N., Acharya J., Benickzy S., Caboclo L., Finnigan S., Kaplan PW., van Putten MJ. (2017). A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and update proposal for the report format of the EEG findings. *Clinical Neurophysiology Practice*, 2, 170-185.
- Kato T., Okumura A., Hayakawa F., Kuno K. & Watanabe K. (Jun 2004). Electroencephalographic aspects of periventricular hemorrhagic infarction in preterm infants. *Neuropediatrics*, 35(3), 161-166.
- Khan RL., Nunes ML., Garcias da Silva LF. & da Costa JC. (Feb 2008). Predictive value of sequential electroencephalogram (EEG) in neonates with seizures and its relation to neurological outcome. *Journal of Child Neurology*, 23(2), 144-150.
- Kirschstein T. & Köhling R. (Jul 2009). What is the Source of the EEG? *Clinical EEG and Neuroscience*, 40(3), 146-149. doi:<https://doi.org/10.1177/155005940904000305>
- Kuratani J., Pearl PL., Sullivan L., Riel-Romero RM., Cheek J., Stecker M., Tsuchida TN. (Aug 2016). American Clinical Neurophysiology Society Guideline 5: Minimum Technical Standards for Pediatric Electroencephalography. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 33(4), 320-323.
- Lara-Cruz A., Ángeles-Llerenas A., Katz-Guss G., Astudillo-García CI., Rangel-Eudave NG., Rivero-Rangel GM., Lazcano-Ponce E. (2020). Conocimiento sobre trastornos del neurodesarrollo asociado con la aceptación del modelo de educación inclusiva en docentes de educación básica. *Salud Publica Mex.*(62), 569-581.
- Louis EK., Frey LC., Britton J., Hopp J., Korb PJ., Koubeissi M., Pestana-Knight E. (2016). *Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants*. Chicago: American Epilepsy Society.
- Manolova HE. (2017). Editorial: Neurodevelopmental Disorders and Importance of Early Assessment and Early Interventions. *Journal of Intellectual Disability - Diagnosis and Treatment*, 5(4).
- Mariani E., Scelsa B., Pogliani L., Introvini P. & Lista G. (2008). Prognostic value of electroencephalograms in asphyxiated newborn reated with hypothermia. *Pediatric Neurology*, 39, 317-324.
- McCoy DC., Peet ED., Ezzati M., Danaei G., Black MM., Sudfeld CR., Fink G. (Jun 2016). Early Childhood Developmental Status in Low- and Middle-Income Countries: National, Regional, and Global Prevalence Estimates Using Predictive Modeling. *PloS Med*, 13(6), e1002034.
- Menache CC., Bourgeois BF. & Volpe JJ. (2002). Prognostic value of neonatal discontinuous EEG. *Pediatric Neurology*, 27, 93-101.
- Moghadam SM., Pinchevsky E., Tse I., Marchi V., Kohonen J., Kauppila M., Vanhatalo S. (May 2021). Building an open source classifier for the neonatal EEG background: a systematic feature-based approach from expert scoring to clinical visualization. *Frontiers in Human Neuroscience*.
- Monod N., Pajot N. & Guidasci S. (May 1972). The neonatal EEG: statistical studies and prognostic value in full-term and pre-term babies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 32(5), 529-44.
- Murray DM., Boylan GB., Ryan CA. & Connolly S. (Sep 2009). Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. *Pediatrics*, 124(3), e459-e467.
- Noble Y. & Boyd R. (2012). Neonatal assessment for the preer infant up to 4 months corrected age: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*(54), 129-139.
- Oivieri I., Bova SM., Urgesi C., Ariaudo G., Perotto E., Fazzi E., Orcesi S. (2012). Outcome of extremely low birth weight infants: What's new in the third millennium? Neuroychological profiles at four years. *Early Human Development*, 88(4), 241-250.

- Peinado-Gorlat P., Gómez de Valcárcel-Sabater M. & Gorlat-Sánchez B. (2020). Valoración de movimientos generales como herramienta pronóstica de parálisis cerebral infantil en prematuros: revisión sistemática. *Revista de Neurología*, 71, 134-142.
- Pezzani C., Radvanyi-Bouve MF., Relier JP. & Monod N. (1986). Neonatal electroencephalography during the first twenty four hours of life in full term newborn infants. *Neuropediatrics*, 17, 11-18.
- Qinfen Z., Yongsu H., Xuan D. & Wenjuan T. (Feb 2021). Predictive value of electroencephalogram, event-related potential, and general movements quality assessment in neurodevelopmental outcome of high-risk infants. *Applied Neuropsychology Child*, 1-6.
- Ramos Sánchez I. & Márquez Luque A. (2000). Recien nacido de riesgo neurológico. *Vox Paediatrica*, 8(2), 5-10.
- Rose AL. & Lombroso, CT. (1970). A Study of Clinical, Pathological, and Electroencephalographic Features in 137 Full-term Babies with a Long-term Follow-up. *Pediatrics*, 45(3), 404-425.
- Rowe JC., Holmes GL., Hafford J., Baboval D., Robinson S., Phillipps A., Raye J. (1985). Prognostic value of the electroencephalogram in term and preterm infants following neonatal seizures. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 60, 183-196.
- Selton D. & André M. (1997). Prognosis of hipoxic-ischaemic encephalopathy in full-term newborns - value of neonatal electroencephalography. *Neuropediatrics*, 28, 276-280.
- Shellhaas RA., Chang T., Tsuchida T., Scher MS., Riviello JJ., Abend NS., Clancy RR. (2011). The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. *Journal Clinical Neurophysiology*, 28, 611-617.
- Sices L., Feudtner C., McLaughlin J., Drotar D. & Williams M. (2003). How do primary care physicians identify young children with developmental delays? A national survey. *J Dev Behav Pediatr*, 24(6), 409-17. doi:10.1097/00004703-200312000-00002.
- Spittle AJ., Doyle LW. & Boyd RN. (Apr 2008). A systematic review of the clinimetric properties of neuromotor assessments for preterm infants during the first year of life. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 50(4), 254-266.
- Stevenson NJ., Lauronen L. & Vanhatalo S. (Jan 2018). The effect of reducing EEG electrode number on the visual interpretation of th human expert for neonatal seizure detection. *Clinical Neurophysiology*, 129(1), 265-270.
- Takeuchi T. & Watanabe K. (1989). The EEG evolution and neurological prognosis of perinatal hypoxia neonates. *Brain & Development*, 11(2), 115-120.
- Tharp BR., Cukier F., & Monod N. (1981). The prognostic value of the electroencephalogram in premature infants. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 51, 219-236.
- Thompson DK., Chen J., Beare R., Adamson LC., Ellis R., Ahmadzai ZM., Anderson PJ. ( Jul 2016). Structural connectivity relates to perinatal factors and functional impairment at 7 years in children born very preterm. *Neuroimage*, 328-337.
- Tsuchida Tammy N. (2013). EEG background patterns and prognosticaion of neonatal encephalopathy in the era of hypothermia. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 30(2), 122-125.
- Tsuchida TN., Wusthoff CJ., Shellhaas RA., Abend NS., Hahn CD., Sullivan JE., Clancy RR. (2013). American Clinical Neurophysiology Society Standardized EEG Terminology and Categorizatin for the

Description of Continuous EEG Monitoring in Neonates: Report of the American clinical Neurophysiology Society Critical Care Monitoring Committee. *J Clin Neurophysiol*, 30, 161-173.

Walker SP., Wachs TD., Grantham-McGregor S., Black MM., Nelson CA., Huffman SL., Richter L. (Sep 2011). Inequality in early childhood: risk and protective factors for early child development. *Lancet*, 6736(11), 1325-38.

Watanabe K., Hara K., Miyazaki S. & Hakamada S. (1980). The role of perinaal brain injury in the genesis of childhood epilepsy. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica*, 34(3), 227-232.

Watanabe K., Miyazaki S., Hara K. & Hakamada S. (1990). Behavioral state cycles, background EEGs and prognosis of newborns with perinatal hypoxia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 49, 68-625.

Zeinstra E., Fock JM., Begeer JH., Van Weerden TW., Maurits NM. & Zweens MJ. (2001). The prognostic value of serial EEG recordings following acute neonatal asphyxia in full-term infants. *European Journal of Paediatric Neurology*, 5, 155-160.