

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

*Francisco José Esquivel-Hernández<sup>1</sup>, Gustavo Gabriel Mendieta-Alcántara<sup>2</sup>, Francisco Bernardo Pliego-Rivero<sup>1</sup> y Gloria Adelina Otero-Ojeda<sup>1\*</sup>*

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Edo. de México; <sup>2</sup>Hospital para el Niño, Instituto Materno Infantil del Estado de México, Toluca, Edo. de México

### **Resumen**

*Las cardiopatías se encuentran entre las malformaciones congénitas más frecuentes al nacimiento. Debido a que las ventanas de oportunidad o hitos en el desarrollo temprano en los que la intervención puede lograr mejores resultados se cierran rápidamente, el objetivo de este trabajo fue determinar mediante electroencefalografía tradicional (EEG) y cuantitativa (EEGq) el impacto a corto y mediano plazo de las cardiopatías congénitas severas (CCS) sobre la integridad y el desarrollo del SNC. Se realizó EEG y EEGq y valoración del neurodesarrollo a 21 pacientes (8-27 meses,  $\bar{x} = 14.8$ ) con CCS estudiados previamente y a 19 niños sanos (grupo C, 8-29 meses,  $\bar{x} = 14.6$ ). Al compararse los resultados entre grupos y con aquellos obtenidos en el estudio anterior se observaron diferencias significativas en la banda theta (CCS > C) en derivaciones frontales, centrales y temporales ( $p < 0.05$ ). El EEG y el EEGq en el grupo CCS se mantuvieron anormales en la segunda evaluación. En cuanto al neurodesarrollo, en 86% de los casos CCS el diagnóstico fue nuevamente de anormal, siendo el hipotonía leve y moderada la alteración más frecuente. Las CCS tienen una repercusión importante sobre la función del SNC, esto se evidencia por alteraciones en el neurodesarrollo y de la actividad eléctrica cerebral, observadas en el rango de edades estudiadas.*

**PALABRAS CLAVE:** Cardiopatías congénitas. Electroencefalografía. Electroencefalografía cuantitativa. Neurodesarrollo.

### **Abstract**

*Congenital heart defects are the most common malformations at birth. Due to the fact that the developmental windows at early stages close rapidly, the aim of this study was to determine the impact of congenital heart defects on the central nervous system at short and medium terms after applying traditional and quantitative electroencephalography techniques and a test of neurodevelopment. Twenty-one patients (8-27 months,  $\bar{x} = 14.8$ ) with severe congenital heart defects who had been studied previously, and a control group of 19 healthy children (8-29 months,  $\bar{x} = 14.6$ ) were included. In all of them traditional electroencephalography, quantitative electroencephalography, and a test of neurodevelopment were performed. The results between groups (control vs. congenital heart defects) and between congenital heart defects (previous vs. present) were compared. In the second evaluation, congenital heart defect children maintained abnormal quantitative and traditional electroencephalography recordings. Comparing quantitative electroencephalography among congenital heart defects*

#### **Correspondencia:**

\*Gloria Adelina Otero-Ojeda  
Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma del Estado de México  
Paseo Tollocan s/n esq. Jesús Carranza  
Col. Moderna de la Cruz, C.P. 50150, Toluca, Edo. de México  
E-mail: oeog45@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 09-01-2015  
Fecha de aceptación: 13-01-2015

(previous vs. present) and between controls and congenital heart defects, significant differences of theta band activity in frontal, central, and temporal leads were found ( $p < 0.05$ ). Upon assessing neurodevelopment, 86% of the previously studied congenital heart defect cases kept the same diagnosis of abnormality, of which mild-to-moderate hypotonia was the most frequently observed. As hypothesized, congenital heart defect diseases have a very important impact on central nervous system function as determined by neurodevelopmental testing and traditional and quantitative electroencephalography recordings. The alterations observed persisted throughout the period studied. (Gac Med Mex. 2015;151:588-98)

**Corresponding author:** Gloria Adelina Otero-Ojeda, oeog45@gmail.com

**KEY WORDS:** Congenital heart disease. Electroencephalography. Quantitative electroencephalography. Neurodevelopment.

## Introducción

Se calcula que a nivel mundial la incidencia de las cardiopatías congénitas (CC) es de 6 a 8 casos por cada mil nacidos vivos<sup>1</sup> y en México Bermúdez y Alarcón<sup>2</sup> han informado cifras similares. Mendieta-Alcántara, et al.<sup>3</sup>, en un estudio realizado en 2 hospitales de la Ciudad de Toluca, Estado de México, encontraron una incidencia de CC de 7.4/1,000 nacidos vivos, corroborando los datos a nivel mundial y nacional.

Actualmente la supervivencia de los niños portadores de CC es muy alta gracias a la precisión y sofisticación de las herramientas diagnósticas y al éxito de las técnicas quirúrgicas. Por esta razón ahora la atención se ha enfocado a estudiar el probable impacto negativo de las propias CC como entidades nosológicas sobre otros órganos, principalmente el sistema nervioso central (SNC)<sup>4-6</sup>. Asimismo, es de interés actual estudiar el impacto de las técnicas quirúrgicas empleadas en el tratamiento de las CC sobre la integridad del SNC<sup>7-10</sup>. Los estudios de neuroimagen han demostrado una alta incidencia de anormalidades cerebrales preoperatorias<sup>5,11-14</sup>, así como de retardo del desarrollo<sup>15,16</sup>. En una revisión del tema Owen, et al.<sup>17</sup> concluyen que un considerable porcentaje de recién nacidos con CC muestran anormalidades neuroconductuales y electrofisiológicas.

A pesar de que el EEG y el EEGq son de alta sensibilidad y reflejan la suma de numerosos factores que afectan la función cerebral, existen pocos estudios de esta naturaleza en niños portadores de CC. El EEG muestra múltiples características positivas que lo hacen una herramienta ideal de medición de la integridad del SNC. Es una técnica no invasiva, objetiva y de fácil acceso; es sensible al daño hipóxico-isquémico del SNC; constituye la mejor herramienta para detectar actividad de tipo epiléptica, aún subclínica, y ha sido de gran ayuda para evaluar las alteraciones presentes en el SNC en pacientes con afecciones que pudieran tener impacto directo sobre el neurodesarrollo<sup>18</sup>.

A principios de los años setenta Branthwaite<sup>19</sup> hizo registros de EEG durante la cirugía cardíaca a 140 pacientes con CCS, detectando que durante el procedimiento se presentaba una alta tasa de incidencia de alteraciones en la actividad eléctrica cerebral. Igualmente, Kritikou y Branthwaite<sup>20</sup> observaron anormalidades electroencefalográficas durante todo el procedimiento operatorio en 100 pacientes portadores de CCS.

En un trabajo realizado recientemente en nuestro laboratorio, Mendieta, et al.<sup>21</sup> estudiaron a 30 niños, entre 15 días y 12 años de edad, con CCS con repercusión hemodinámica y/o hipoxia crónica. Encontraron 13 casos con EEGs anormales (43.3%), siendo las alteraciones más frecuentes inmadurez de la actividad de base, paroxismos focales y multifocales de ondas agudas y complejos espiga/onda lenta. Entre las cardiopatías acianógenas 9/21 (42.8%) mostraron EEGs anormales y 4/9 (44.4%) entre las cianógenas. Adicionalmente a su valor diagnóstico, el EEG comenzó a emplearse como herramienta con valor pronóstico. En un estudio de seguimiento efectuado en 117 pacientes portadores de CCS, se registró el EEG antes y después de los procedimientos quirúrgicos. Se determinó que aquellos pacientes que mostraron alteraciones electroencefalográficas en la actividad delta, ya sea de forma generalizada o asimétrica y asimismo con presencia de actividad paroxística, fueron los que resultaron con peor pronóstico. Posterior al tratamiento quirúrgico, esos pacientes presentaron diversos déficits neurológicos y en algunos casos inclusive ocurrió la muerte. Por el contrario, en los pacientes cuyos registros de EEG fueron normales o con alteraciones menores, la evolución clínica fue más favorable<sup>22</sup>.

Las alteraciones neurológicas y del EEG en los pacientes con CCS no tan sólo se observan durante el periodo perioperatorio sino también a largo plazo. En un trabajo de seguimiento de 5 años, Sotaniemi<sup>23</sup> estudió el EEG en 55 pacientes con CCS. De ellos el 45% presentaron un EEG anormal antes de la cirugía y de estos últimos el 25% de los casos continuó presentando anormalidades 5 años después. Otros estudios de seguimiento hechos

en niños con CCS han mostrado que existe asociación estadística entre las alteraciones del EEG y los déficits neurológicos. Limperopoulos, et al.<sup>24</sup> observaron en una cohorte de 60 niños con CCS sometidos a cirugía cardíaca que la presencia de actividad epileptiforme antes de la cirugía estuvo asociada en todos los casos a alteraciones neurológicas. De igual forma las anomalías moderadas y severas de la actividad de base durante el periodo postoperatorio mostraron una fuerte correlación con la presencia de trastornos neurológicos. En el 100% de los casos las anomalías severas de la actividad de base fueron predictivas de muerte en esos pacientes. Los trabajos antes citados han demostrado que el EEG es una herramienta de gran utilidad en la valoración de las funciones cerebrales y que esta herramienta de estudio provee información altamente significativa acerca de la severidad de las diferentes disfunciones cerebrales, así como de la efectividad de los diferentes tratamientos en curso<sup>25</sup>. En las últimas décadas el análisis cuantitativo del electroencefalograma (EEGq) ha aportado importantes resultados en la evaluación de pacientes con lesiones cerebrales<sup>26-28</sup>.

Por otra parte, la presencia de alteraciones del neurodesarrollo en niños portadores de CCS es un hecho muy estudiado. Como el tratamiento quirúrgico suele aplicarse tempranamente, la mayoría de los trabajos publicados se refieren a las alteraciones del SNC que siguen al procedimiento quirúrgico o a alteraciones que se detectan durante la cirugía<sup>7-9,29,30</sup>. Un porcentaje importante de infantes que padecen CCS tanto cianógenas como acianógenas presenta anomalías neurológicas y del desarrollo que persisten en la edad escolar y que pudieran afectar al paciente el resto de su vida. Se ha determinado que al inicio de la vida escolar los niños aquejados presentan una serie de puntos de retardo en el desarrollo que incluyen deficiencias en la coordinación motora fina y gruesa, de destreza manual y trastornos de conducta tales como inatención, timidez y dificultades cognitivas<sup>31</sup>. Tales deficiencias conducen a la aparición de dificultades de diverso grado para la realización de actividades de la vida cotidiana y hacia la adquisición de independencia personal<sup>32</sup>. Donofrio y Massaro<sup>33</sup> determinaron que en niños de 5 años de edad con CCS las dificultades se observan principalmente en actividades sociales y de autocuidado. En esos niños también se observaron dificultades de socialización, habilidades de la vida diaria, comunicación, conducta adaptativa y además se identificaron limitaciones funcionales en 11 a 17% de los casos.

En México no se han llevado a cabo estudios de seguimiento en niños portadores de CCS cuyo obje-

tivo sea rastrear el curso de las alteraciones del SNC. Particularmente, en el Hospital para el Niño del DIFEM (Sistema para el Desarrollo Integral de la Familia del Estado de México) y Hospital «Mónica Pretelini» (Instituto de Salud del Estado de México) en que se desarrolló este trabajo, con frecuencia y por diferentes razones –económicas y culturales–, los niños suelen tener acceso tardío a los servicios de salud y a los tratamientos clínicos y quirúrgicos necesarios. De manera lógica, al presentarse los niños a los servicios hospitalarios la atención se dirige inmediatamente a la solución de las afecciones cardíacas. Sin embargo, es un hecho que en la práctica médica cotidiana la atención a los daños neurológicos colaterales que las CCS pudieran ocasionar está prácticamente excluida. Debido a que el neurodesarrollo a edades tempranas ocurre de manera altamente acelerada y que se cierran rápidamente las ventanas de oportunidad del mismo, es decir, las etapas en las cuales normalmente se desarrolla alguna habilidad y por tanto son los períodos en los que la intervención con fines de rehabilitación tiene mayores probabilidades de éxito, el presente estudio de seguimiento tuvo como objetivo determinar el impacto a corto plazo de las CCS como afección crónica sobre el neurodesarrollo y la función del SNC en niños menores de 36 meses. Con este objetivo en mente, para evaluar la función cerebral se utilizó como técnica de estudio el electroencefalograma tradicional y cuantitativo. Por su parte, para evaluar el neurodesarrollo se aplicó un test de evaluación del neurodesarrollo creado en el Instituto Nacional de Pediatría (ver Material y métodos). Esta investigación pretende llamar la atención sobre este punto y demostrar que un porcentaje importante de niños víctimas de CCS manifiestan alteraciones del SNC que son persistentes y que requieren de atención y cuidados médicos específicos.

Teniendo en cuenta los antecedentes mencionados y sobre todo que a edades tempranas las etapas en las cuales normalmente se desarrolla alguna habilidad, y por tanto son los períodos en los que la intervención con fines de rehabilitación tiene mayores probabilidades de éxito del desarrollo, se cierran rápidamente, resulta importante evaluar la función cerebral y el neurodesarrollo en pacientes infantiles portadores de CCS, especialmente antes del tratamiento quirúrgico.

## Material y métodos

En este estudio se incluyeron 21 niños menores de 36 meses, nacidos en el Hospital Materno Perinatal «Mónica Pretelini» (ISEM), de la ciudad de Toluca

entre febrero de 2010 y enero de 2013, portadores de CCS y cuyo seguimiento se realizó en el Hospital para el Niño (DIFEM), que formaron parte de un grupo de 41 pacientes estudiados previamente<sup>34</sup>. Esta investigación se realizó en dos partes: un estudio inicial y el estudio de seguimiento, que aquí se presenta. En el primer estudio la edad promedio de los niños portadores de CCS fue de 7 meses con un rango de 1 a 21 meses<sup>34</sup>. El estudio de seguimiento se llevó a cabo de 6 a 10 meses después del estudio inicial y el grupo con CCS estuvo conformado por 21 pacientes de los 41 estudiados previamente. La edad promedio de estos niños fue entonces de 14.8 meses con un rango de 8 a 27 meses. Al momento del presente estudio ninguno de los pacientes había sido sometido a cirugía y la mayoría se encontraba solamente bajo tratamiento farmacológico. En la tabla 1 se presentan los tipos de cardiopatías diagnosticadas en el grupo CCS.

También se conformó un grupo control (C) con 19 niños de edades 8 a 29 meses (promedio: 14.6 meses) procedentes de la consulta del «niño sano» del Hospital para el Niño. Igualmente el grupo C fue valorado por el cardiólogo pediatra quien verificó la ausencia de cardiopatía o enfermedad sistémica.

### Procedimiento

En ambos grupos se realizó EEG convencional con un electroencefalógrafo digital Medicid 5 (Neuronic Mexicana) con un factor de ganancia de 10,000x y un ancho de banda entre 0.3 y 30 Hz. La impedancia de los electrodos se mantuvo por debajo de los 5,000 Ohms. El registro se realizó en una habitación en penumbra, sonoamortiguada y durante sueño espontáneo. Los niños permanecieron en el regazo de sus madres. Para el registro EEG se colocó un gorro de licra con electrodos de superficie distribuidos según el Sistema Internacional 10-20, en 19 derivaciones monopolares (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, FZ, CZ Y PZ) y usando como referencia los lóbulos de las orejas en cortocircuito. El tiempo mínimo de registro de EEG fue de 30 minutos. A partir del registro monopolar se obtuvieron los montajes longitudinal, transverso, Laplaciano y de referencia promedio.

El EEG fue categorizado como normal o anormal, considerándose anormales aquellos registros con actividad de base lenta continua o intermitente, y/o presencia de actividad paroxística. Los registros fueron interpretados independientemente por dos especia-

**Tabla 1. Descripción general de la muestra de cardiópatas**

Sexo	Diagnóstico
F	Atresia tricuspídea
F	CIV + CIA + HAP
M	Atresia tricuspídea, CIA, CIV + estenosis pulmonar
M	CIV
M	CIA + hipertrofia septal
M	Síndrome de Ebstein
M	CIV
F	CIV perimembranosa
M	CIV + foramen oval
F	PCA
F	CIV + PCA + HAP
M	CoAo
M	CIV
M	CIV + HAP
F	CoAo + insuficiencia tricuspídea y mitral
F	CIV + CIA + Atresia tricuspídea
F	PCA
F	CIV
F	CIV + PCA
F	CIV + PCA
F	CIV

CIV: comunicación interventricular; CIA: comunicación interauricular; CoAo: coartación de la aorta; PCA: persistencia del conducto arterioso; HAP: hipertensión arterial pulmonar.

listas sin conocimiento previo del diagnóstico clínico de cada caso. Para el estudio del EEGq (etapa II de sueño) se seleccionaron visualmente y fuera de línea 24 segmentos del registro EEG de 2.56 segundos cada uno, libres de artefactos, de husos de sueño y de actividad paroxística. A continuación se calcularon las medidas espectrales de banda ancha (potencias absoluta y relativa, PA/PR) en los siguientes rangos de frecuencia: delta, 1.5 a 3.5 Hz; theta, de 4.0 a 7.5 Hz; alfa, de 8 a 12.5 Hz, y beta, de 13 a 19.4 Hz.

Se aplicó también un instrumento de valoración del neurodesarrollo creado en el Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría, el cual fue estandarizado en la población mexicana<sup>35</sup>. El instrumento explora tono activo y pasivo,

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

Las áreas de desarrollo exploradas fueron: a) tipo de tono: normotono, hipotono o hipertono; b) áreas motoras gruesa y fina; c) área de lenguaje, y d) área de cognición con la que se evalúa la forma en la que el niño percibe, aprende y se refiere a su entorno. Estas se calificaron de acuerdo a la presencia o ausencia de la conducta esperada para la edad y se categorizaron como normal, retraso leve, retraso moderado y retraso severo. Sólo 21 pacientes de los 41 del estudio preliminar<sup>34</sup> completaron la segunda etapa.

## Consideraciones éticas

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

## Análisis estadístico

Los resultados del EEG tradicional y de valoración del neurodesarrollo en los primeros y segundos registros fueron comparados en tablas de contingencia por medio de la prueba de McNemar y se aceptó como valor significativo  $p < 0.05$ . En cuanto al EEGq, una vez obtenidos los valores de PA y PR se aplicó una prueba de Wilcoxon para evaluar las diferencias en las cuatro bandas (alfa, beta, delta y theta) entre los primeros y segundos registros. Para los análisis EEGq se usó la transformación a logaritmo natural de los datos obtenidos. Previamente, a todos los valores obtenidos se les realizó la sustracción del factor de escala global, factor relacionado con las características del hueso, geometría del cráneo y conductancia de la piel<sup>26</sup>. Este factor es constante en cada sujeto y para todas las frecuencias, derivaciones y estados funcionales y varía con la edad. La PA tiene asociada un factor multiplicativo de escala que es responsable del 40% de la variabilidad interindividual<sup>26</sup>. Para la comparación entre grupos se aplicó la prueba de diferencias de medias de Mann Whitney, aceptándose como valor significativo  $p < 0.05$ .

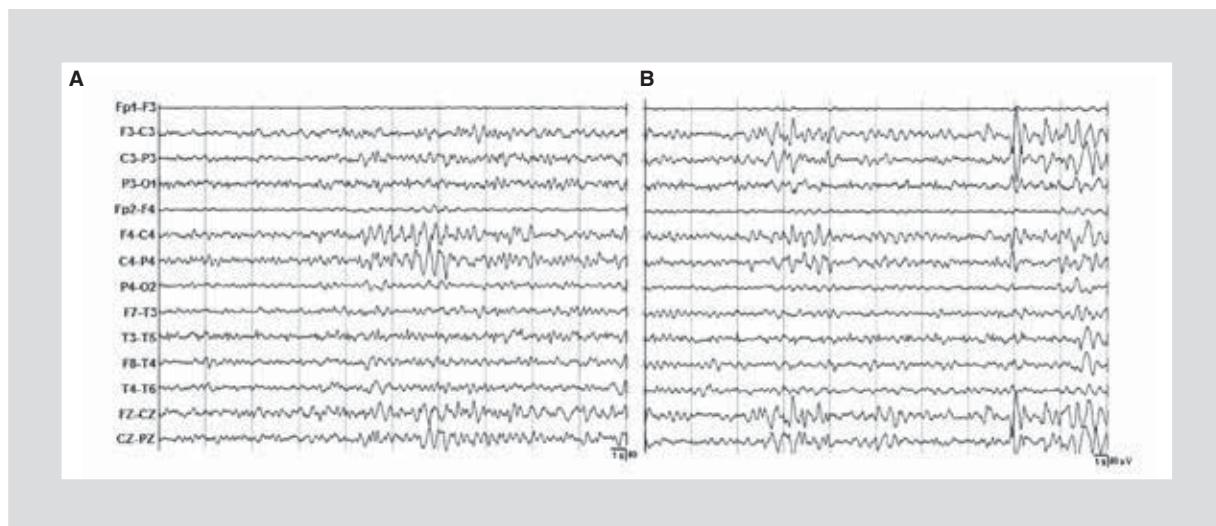
## Resultados

### EEG

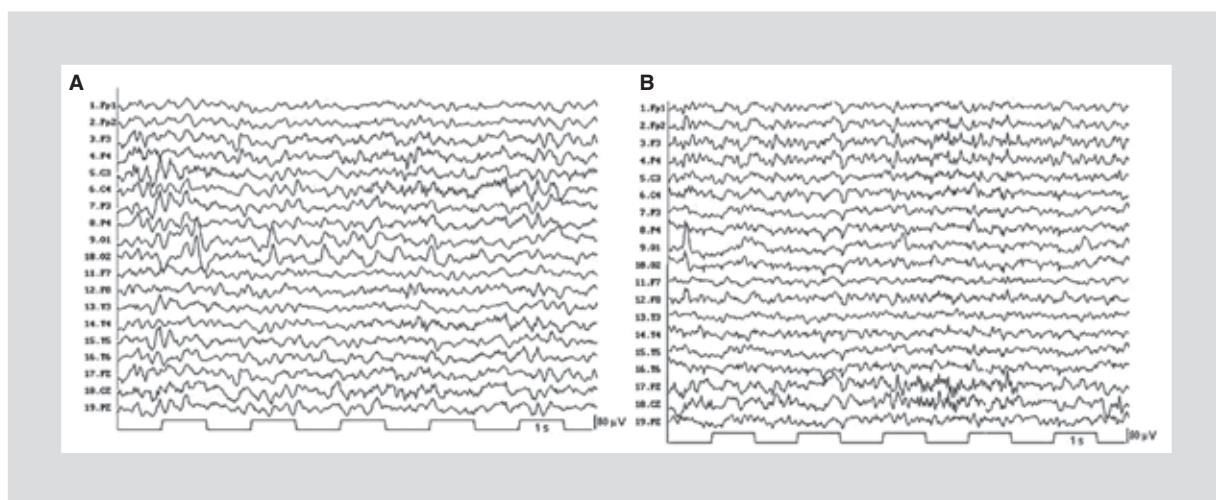
En ambas evaluaciones, 13 de los 21 casos (62%) mostraron un registro anormal (ver ejemplo en la Fig. 1), consistente en paroxismos de ondas agudas, puntas, punta onda y ondas lentas. Otros 3 pacientes (14%) mantuvieron un EEG normal en ambas evaluaciones (Fig. 2). En el primer registro 4 casos (19%) mostraron un trazado normal, pero no en el segundo estudio en el que el EEG resultó anormal. Sólo un niño mejoró en el segundo registro ya que en la primera toma el EEG fue anormal y en la segunda normal (Tabla 2).

### Test de Neurodesarrollo

En las segundas evaluaciones se calificaron nuevamente como anormales 18 casos (86%), mientras que 3 de ellos (14%) tuvieron una valoración normal (Tabla 2). La alteración neurológica más frecuente fue el hipotono de los tipos leve y moderado, aunque para la segunda evaluación se incrementó el número de casos con alteraciones en el área de cognición (2 de 8 casos, respectivamente).



**Figura 1.** Paciente femenino. Diagnóstico: Comunicación interventricular + comunicación interauricular + atresia tricuspídea. Montaje longitudinal. **A:** primer registro a los 4 meses de edad. Presencia de paroxismos tipo onda aguda de 4.8 hz de 210 mV en regiones fronto-centrales derechas y centro-parietales. **B:** segundo registro 11 meses de edad. Se aprecian paroxismos en las mismas regiones ahora en ambos hemisferios, con presencia de descargas generalizadas de amplio voltaje. Diagnóstico neurológico: Hipotono moderado de predominio en tronco inferior con retraso leve en área motora gruesa y fina persistente en ambas evaluaciones.



**Figura 2.** Paciente masculino. Diagnóstico: Comunicación interventricular. Montaje monopolar. **A:** primer registro a los 3 meses de edad. EEG normal. **B:** segundo registro a los 11 meses de edad. EEG normal. Diagnóstico neurológico: 1.<sup>a</sup> evaluación: retraso leve en área motora fina. 2.<sup>a</sup> evaluación: normal.

La prueba de McNemar aplicada para comparar los resultados del EEG y de neurodesarrollo entre las primeras evaluaciones y las de seguimiento no dio resultados estadísticamente significativos ( $p < 0.088$ ).

### EGGq

Al aplicarse la prueba de Wilcoxon no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre

el primer y el segundo registros. En la mayoría de los casos se mantuvo igual, como ocurrió con el EEG. Al comparar la PA entre controles y cardiópatas sólo se observaron diferencias significativas en la banda theta, principalmente en las derivaciones frontales, centrales y temporales. El grupo CCS obtuvo valores más altos que el grupo C y no se encontraron diferencias significativas en el resto de las bandas de frecuencias (Tabla 3).

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

Casos	Evaluación EEG		Evaluación Neurodesarrollo	
	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>
1	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
2	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
3	Normal	Anormal	Anormal	Anormal
4	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
5	Normal	Anormal	Anormal	Anormal
6	Anormal	Normal	Anormal	Anormal
7	Normal	Normal	Anormal	Normal
8	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
9	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
10	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
11	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
12	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
13	Normal	Anormal	Anormal	Anormal
14	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
15	Normal	Normal	Anormal	Normal
16	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
17	Normal	Anormal	Anormal	Anormal
18	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
19	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
20	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
21	Normal	Normal	Anormal	Anormal

## Discusión

Los niños que presentan CCS se encuentran en una situación de alto riesgo de padecer problemas de neurodesarrollo. Aunque un deterioro neurológico grave en estos niños es poco frecuente y la mayoría presenta inteligencia normal, un número significativo de ellos sí muestra desventajas en habilidades motoras y lingüísticas de orden superior, así como en la capacidad de atención entre otros déficits<sup>36</sup>. Actualmente se reconoce que en los pacientes con CCS el desarrollo cerebral se encuentra comprometido. Un creciente número de investigaciones señala que los neonatos con CCS suelen tener un desarrollo cerebral anormal, retraso en la maduración y daño cerebral antes de haberse

realizado cualquier intervención quirúrgica<sup>5,11,33,37</sup>. Si bien este es un punto importante a investigarse posteriormente ya que la asociación entre CC y anomalía cerebral no está aún bien establecida.

Debido a la acelerada tasa de desarrollo que se observa a edades tempranas, el presente trabajo tuvo como objetivo darle continuación al realizado anteriormente<sup>34</sup>. En el estudio actual se ha pretendido determinar la evolución a corto plazo del neurodesarrollo y del EEG en niños con CCS que fueron estudiados previamente. Encontramos que el EEG se mantuvo esencialmente sin cambios en la mayor parte de los pacientes entre la primera y segunda evaluaciones (prueba de McNemar no significativa), siendo en la mayoría de los casos anormal el trazado en ambas evaluaciones (Tabla 2 y Fig. 1). En

**Tabla 3. EEGq. Diferencias de medias entre controles y cardiópatas**

Derivaciones	PA $\theta$ ( $\mu$ V)		
	Controles	Cardiópatas	p
FP1	6329.39	10628.72	.010
FP2	6542.18	11155.76	.004
F3	9278.28	15362.95	.008
F4	9387.44	16457.89	.004
C3	10537.46	20323.31	.005
C4	9794.67	19329.79	.005
F7	6277.81	11085.51	.008
F8	6843.36	12319.91	.006
T3	6695.64	10331.83	.022
T4	6640.88	12812.30	.024
FZ	17252.41	39542.08	.009
CZ	27504.12	32983.89	.050

PA  $\theta$ : potencia absoluta theta.

cuatro pacientes se observó empeoramiento en el trazo del EEG y solamente un caso presentó normalización del mismo (Tabla 2 y Fig. 2).

Este resultado concuerda con trabajos previos. En 1985, Sotaniemi<sup>23</sup> realizó un estudio de EEG en 55 pacientes con CCS, antes del tratamiento quirúrgico y 5 años después del mismo. El 45% de los casos presentó EEG anormal previo a intervención quirúrgica y 5 años después, en 6 casos (25%) persistió el registro anormal. En el estudio referido el porcentaje de casos en que persistieron las alteraciones electroencefalográficas fue mucho menor que las que se reportan en el presente trabajo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en este trabajo ninguno de los pacientes estudiados había recibido tratamiento quirúrgico y que el registro de seguimiento realizado por Sotaniemi se tomó muchos años después de haberse realizado la cirugía. Es de destacar que el estudio de Sotaniemi muestra que a pesar del tratamiento quirúrgico y del tiempo transcurrido, un número importante de casos mantiene un EEG patológico. Limperopoulos, et al.<sup>24</sup> estudiaron la asociación entre el EEG perioperatorio y el estado neurológico en una cohorte de 60 infantes. Un año después de la cirugía los autores encontraron una relación significativa entre las anormalidades del EEG y la evolución neurológica. En un

estudio en 150 bebés para determinar la relación entre la presencia de crisis epileptiformes perioperatorias, con el patrón de actividad de base empleando la técnica de amplitud integrada del EEG, y la evolución del neurodesarrollo 2 años después del tratamiento quirúrgico, se encontró que la prolongación de la recuperación de la actividad de base se asociaba a un aumento en el riesgo de mortalidad temprana y a un peor neurodesarrollo<sup>38</sup>.

En el presente estudio, de acuerdo al análisis del EEGq se observó que no hubo cambios significativos entre la primera y la segunda mediciones, predominando la actividad lenta en ambos registros. Al comparar los resultados del análisis de EEGq entre grupos, C vs. CCS, se obtuvo un aumento de PA theta en los niños cardiópatas con respecto a sus coetáneos sanos. Este enlentecimiento de la actividad de base probablemente esté directamente relacionado con un retardo global en la maduración del SNC: migración neuronal, mielinización, formación de contactos sinápticos, extensión del árbol dendrítico, etc. La organogénesis temprana tanto del cerebro como del corazón ocurren simultáneamente en el feto humano. En el cerebro involucran programas de desarrollo específicos tanto temporal como espacialmente que como resultado de proliferación, migración y diferenciación celular se determina la citoarquitectura final del tejido y las funciones. Las CCS conducen a alteraciones del flujo sanguíneo fetal y/o posnatal y se traducen en un crecimiento y desarrollo cerebral alterados. La presencia de eventos anómalos puede determinarse por medio de la aplicación de diversas herramientas de estudio, incluyendo resonancia magnética<sup>39</sup>, pruebas de desarrollo psicomotor, EEG y EEGq, etc.<sup>21,33,34</sup>. La formación y refinamiento de las conexiones neuronales, incluyendo mielinización y formación de contactos sinápticos, requieren de la misma actividad cerebral, lo que conduce a un aumento del metabolismo basal. Es decir, bajo condiciones de reposo o actividad la tasa mínima de gasto energético aumenta. Consecuentemente, esto conduce a una mayor dependencia del tejido cerebral de la función cardíaca para la entrega de oxígeno y sustratos metabólicos<sup>40-42</sup>. Si el segundo proceso está alterado, entonces el desarrollo cerebral global se ve directamente afectado. El retardo en el desarrollo cerebral suele acompañarse de una particular vulnerabilidad de la sustancia blanca en recién nacidos con CC. Por lo tanto, tanto el retardo en el desarrollo cerebral como lesiones en la sustancia blanca pueden subyacer a los trastornos cognoscitivos que suelen

observarse en los niños aún después de tratamiento quirúrgico y medicamentoso<sup>39</sup>.

Esta observación es importante ya que a pesar del corto lapso transcurrido entre la primera y la segunda evaluaciones –6 a 10 meses–, las edades estudiadas constituyen un periodo de desarrollo cerebral no únicamente complejo sino también acelerado. Incluso en algunos niños portadores de CCS el enlentecimiento del EEG de base tiende a empeorar.

Mientras que el EEGq permite una evaluación objetiva de la actividad eléctrica cerebral de base, el EEG arrojó la presencia y persistencia de actividad de tipo epileptiforme. Este tipo de actividad electroencefalográfica ha sido reportada con anterioridad. Limperopoulos, et al.<sup>24</sup> describieron el EEG en 60 infantes con CCS. En ese estudio, antes de cirugía el 19% de ellos mostró actividad epileptiforme y el 33% alteraciones en la actividad de base además de que dichas irregularidades se asociaron a anormalidades neurológicas. En un estudio nuestro<sup>21</sup> se encontró en 43.3% de los niños con CCS un EEG patológico, siendo las alteraciones más frecuentes inmadurez de la actividad de base, así como paroxismos focales y multifocales de ondas agudas y presencia de complejos espiga/onda lenta. Sabiendo que la sustancia blanca sufre daño como resultado de alteraciones hemodinámicas<sup>25</sup>, nuestra hipótesis para explicar los hallazgos en los registros electroencefalográficos ha sido que el disturbio hemodinámico presente desde la etapa fetal en los niños afectados pudiera favorecer el desarrollo de zonas ectópicas de sustancia gris en áreas que bajo condiciones normales son predominantemente regiones de sustancia blanca. La presencia de crisis clínicas y en el trazado del EEG después de la cirugía en casos de tetralogía de Fallot han sido correlacionadas a una peor perspectiva de neurodesarrollo a las edades de 1 y 2.5 años<sup>43</sup>. Si bien algunos autores no consideran concluyentes los hallazgos electroencefalográficos, estos no deben desestimarse<sup>44</sup> y sí conferírseles la importancia debida ya que constituyen evidencia directa de la actividad eléctrica cortical.

Por otra parte, el EEGq demostró que existe una actividad de base lenta para la edad. Al respecto, no hemos encontrado referencias de trabajos de EEGq en casos de CCS, sin embargo nuestros resultados evidencian que es importante el estudio de seguimiento de los niños con CCS mediante el EEG y el EEGq para obtener una información completa del estado morfológico del SNC en estos pacientes.

Con respecto al estudio de neurodesarrollo se encontró que la mayoría de los casos estudiados (86%)

mantuvo la calificación de anormal de la primera evaluación, lo que se comprobó al aplicar la prueba de McNemar. De acuerdo a Wernovsky<sup>45</sup>, dependiendo de la severidad del defecto cardíaco, la incidencia de alteraciones del neurodesarrollo llega a alcanzar hasta el 70% de los casos. El presente estudio coincide con el anterior, aunque con un porcentaje algo mayor ya que todos los pacientes eran portadores de CCS. Mediante diversas técnicas de imagenología Miller, et al.<sup>11</sup> examinaron a 41 bebés con CCS antes de ser sometidos a cirugía. En 39% de los casos hallaron evidencias de daño cerebral, resultados que son similares a los encontrados por Licht, et al.<sup>5</sup>. Otro estudio longitudinal se realizó en una cohorte de 131 neonatos e infantes que requirieron cirugía a corazón abierto. Estos fueron evaluados antes y después de la cirugía y 18 meses después del procedimiento. Se observaron anormalidades en el examen neurológico en el 41% de los casos, con hipotonía como rasgo distintivo<sup>16</sup>. Esto coincide con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Con el propósito de resumir las secuelas neuropsicológicas asociadas a los diversos tipos de CC, Miatton, et al.<sup>44</sup> realizaron una revisión del tema incluyendo más de 20 estudios empíricos. Con respecto al cociente intelectual (CI), la mayoría de los trabajos revisados concluyen que este se encuentra dentro del rango normal. Sin embargo, con respecto a desempeño escolar los niños afectados por CCS, como tetralogía de Fallot, mostraron resultados bajos en pruebas de aritmética, aprendizaje y conocimiento general. Además los niños con CC cianógenas presentaron habilidades menores de lo normal para la edad en aritmética, lectura y ortografía. De hecho, aunque la mayor parte de los niños intervenidos quirúrgicamente por presencia de CC tienen un desempeño escolar posterior aceptable, alrededor del 20% de ellos muestra un desempeño por debajo del promedio. Con respecto al lenguaje los autores concluyen que la mayoría de los estudios encuentran problemas importantes en esta área. El 42% de los niños con CCS presenta además deficiencias en el plano motor tanto fino como grueso. Esto junto con observaciones nuestras anteriores refuerza los resultados del presente estudio<sup>44,46</sup>.

Porcayo, et al.<sup>46</sup> determinaron el desarrollo psicomotor en 65 infantes entre 1 y 36 meses de edad, separados en tres grupos según su condición médica: 1) cardiopatías simples (n = 21); 2) cardiopatías severas (n = 22), y 3) controles sanos (n = 22) encontrando alteraciones principalmente en las áreas

motoras fina y gruesa, pero también en cognición, autocuidado y conducta social-emocional. Importante el estudio destaca la existencia de una fuerte correlación entre la severidad del cuadro clínico y el retardo en la adquisición de las habilidades exploradas.

Es importante destacar que si bien la alteración neurológica más frecuente fue el hipotonía, en la segunda valoración se incrementó el número de casos con alteraciones en el área de cognición (2 de 8 casos), lo que coincide con otros estudios en los que se ha observado que también el desempeño cognitivo resulta afectado a mediano y largo plazo<sup>16,32,47</sup>.

## Conclusiones

Tanto nuestras observaciones como las de otros investigadores apuntan hacia el hecho de que las CCS tienen una repercusión negativa muy importante sobre el desarrollo del SNC. El estudio de desarrollo y maduración del SNC realizado en el presente trabajo mediante registros de EEG y análisis de EEG sugieren fuertemente que las CCS se asocian a alteraciones de la actividad eléctrica cerebral de base y que en la mayoría de los casos las alteraciones persisten en el periodo de observación seguido en este estudio. Aunque ninguno de los pacientes había sido intervenido quirúrgicamente todos ellos se encontraban bajo tratamiento medicamentoso, por lo que es importante recalcar que el manejo médico de su condición cardiológica no necesariamente tiene efectos positivos sobre la actividad eléctrica cerebral y, en general, sobre el neurodesarrollo. La valoración del neurodesarrollo realizada mostró evidencias de que las alteraciones neurológicas detectadas en los niños con CCS corresponden principalmente a cambios en el tono muscular, persistentes 6-10 meses después de la primera determinación. Un hecho relevante es que entre ambas evaluaciones las deficiencias en el área de cognición se incrementaron, lo que debe tenerse como una señal de alarma por cuanto se ha planteado que un porcentaje importante de infantes que padecen CCS presentan dificultades de aprendizaje al alcanzar la edad escolar<sup>32,47</sup>.

Considerando los resultados del actual trabajo y lo reportado en la literatura los autores de este trabajo consideramos que es apremiante implementar, como parte rutinaria del tratamiento a los niños que nacen con CC, un programa de estimulación temprana que permita paliar las alteraciones motoras y cognitivas que un porcentaje importante de estos

niños inevitablemente presentará a corto, mediano y largo plazo.

## Bibliografía

1. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1890-1900.
2. Bermúdez-Alarcón J, Villalón-Calderón VH, Ixcamparij-Rosales C, et al. Incidencia de las cardiopatías congénitas en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas.* 2002; 7:41-5.
3. Mendieta-Alcántara GG, Santiago-Alcántara E, Mendieta-Zerón H, et al. Incidencia de las cardiopatías congénitas y los factores asociados a la letalidad en niños nacidos en dos hospitales del Estado de México. *Gac Med Mex.* 2013;149:617-23.
4. Palencia R. Complicaciones neurológicas del paciente con cardiopatía. *Rev Neurol.* 2002;35:279-85.
5. Licht D, Shera DM, Clancy RR, et al. Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:529-36.
6. Manzar S, Nair AK, Pai MG, et al. Head size at birth in neonates with transposition of great arteries and hypoplastic left heart syndrome. *Saud Med J.* 2005;26:453-6.
7. von Rhein M, Buchmann A, Hagmann C, et al. Brain volumes predict neurodevelopment in adolescents after surgery for congenital heart disease. *Brain.* 2014;137(Pt 1):268-76.
8. Beca J, Gunn JK, Coleman L, et al. New white matter brain injury after infant heart surgery is associated with diagnostic group and the use of circulatory arrest. *Circulation.* 2013;127:971-9.
9. Hövels-Gürich HH, Konrad K, Skorzenzki D, et al. Attentional dysfunction in children after corrective cardiac surgery in infancy. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1425-30.
10. Galli K, Kimmerman RA, Jarvik GP, et al. Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:692-704.
11. Miller S, McQuillen PS, Hamrick S, et al. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med.* 2007;357:1928-38.
12. Beca J, Gunn J, Coleman L, et al. Pre-operative brain injury in newborn infants with transposition of the great arteries occurs at rates similar to other complex congenital heart disease and is not related to balloon atrial septostomy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;553:1807-11.
13. Block A, McQuillen PS, Chau V, et al. Clinically silent preoperative brain injuries do not worsen with surgery in neonates with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:550-7.
14. Andropoulos D, Hunter JV, Nelson DP, et al. Brain immaturity is associated with brain injury before and after neonatal cardiac surgery with high-flow bypass and cerebral oxygenation monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:543-56.
15. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, et al. Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery. *J Pediatr.* 2000;137:638-45.
16. Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell MI, et al. A new look at outcomes of infants with congenital heart disease. *Pediatr Neurol.* 2009;40:197-204.
17. Owen M, Shevell M, Majnemer A, et al. Abnormal brain structure and function in newborns with complex congenital heart defects before open heart surgery: a review of the evidence. *J Child Neurol.* 2011;26:743-55.
18. Jordan KG. Continuous EEG and evoked potential monitoring in the neuroscience intensive care unit. [Review]. *J Clin Neurophysiol.* 1993;10:445-75.
19. Branthwaite MA. Detection of neurological damage during open-heart surgery. *Thorax.* 1973;28:464-72.
20. Kritikou PE, Branthwaite MA. Significance of changes in electrical activity at onset of cardiopulmonary bypass. *Thorax.* 1977;32:534-8.
21. Mendieta GG, Otero GA, Motolinía R, et al. Estudio electroencefalográfico en niños con cardiopatías congénitas severas. *Rev Ecuat Neurol.* 2011;20:60-7.
22. Hansotia PL, Myers WO, Ray JF, et al. Prognostic value of electroencephalography in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1975;19:127-34.
23. Sotaniemi KA. Five-year neurological and EEG outcome after open-heart surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985;48:569-75.
24. Limperopoulos C, Majnemer A, Rosenblatt B, et al. Association between electroencephalographic findings and neurologic status in infants with congenital heart defects. *J Child Neurol.* 2001;16:471-6.
25. Olson DM, Davis AS. The use of EEG in assessing acute and chronic brain damage in the newborn. En Benitz WE, Stevenson DK & Sunshine P, editors. *Fetal and Neonatal Brain Injury.* UK: Cambridge University Press; 2003. pp. 196-208.

26. Ricardo J, Fernández-Bouzas A, Harmony T, et al. Importancia de la sustracción de un factor de escala global de las potencias absolutas del electroencefalograma para la ubicación precisa de la actividad electroencefalográfica anormal. *Salud Mental*. 2002;25:25-34.
27. Santiago-Rodríguez E, Harmony T, Cárdenas-Morales L, et al. Analysis of background EEG activity in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2008;17:437-45.
28. Aguilar L, Rodríguez RF, Marrero P, et al. Análisis espectral del electroencefalograma en pacientes con epilepsia rolandica. *Rev Hab Cien Méd*. 2012;11:45-50.
29. Sananes R, Manliot C, Kelly E, et al. Neurodevelopmental outcomes after open heart operations before 3 months of age. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:1577-83.
30. Simons JS, Glidden R, Sheslow D, et al. Intermediate neurodevelopmental outcome after repair of Ventricular Septal Defect. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:1586-92.
31. Miatton M, De Wolf DD, François K, et al. Intellectual, neuropsychological, and behavioral functioning in children with Tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:449-55.
32. Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell MI, et al. Developmental and functional outcomes at school entry in children with Congenital Heart Defects. *J Pediatr*. 2008;153:55-60.
33. Donofrio MT, Massaro AN. Impact of congenital heart disease on brain development and neurodevelopmental outcome. *Int J Pediatr*. 2010;doi: 10.1155/2010/359390. [consultado julio 2014].
34. Esquivel Hernández FJ, Pliego Rivero FB, Mendieta Alcántara GG, et al. Alteraciones electroencefalográficas y del neurodesarrollo en niños portadores de cardiopatías congénitas severas. Estudio preliminar. *Gac Med Mex*. 2013;149:605-12.
35. Alvarado RG, Sánchez PC, Mandujano VM. EVANENE Evaluación del Neurodesarrollo del Neonato. Manual 32 CBS. México, UAM Xochimilco; 2010.
36. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, et al. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 126:1143-72.
37. Khalil A, Suff N, Thilaganathan B, et al. Brain abnormalities and neurodevelopmental delay in congenital heart disease: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43:14-24.
38. Gunn JK, Beca J, Hunt RW, et al. Perioperative amplitude-integrated EEG and neurodevelopment in infants with congenital heart disease. *Intensive Care Med*. 2012;38:1539-4.
39. McQuillen PS, Goffb DA, Licht DJ. Effects of congenital heart disease on brain development. *Prog Pediatr Cardiol*. 2010;29:79-85.
40. Srivastava D. Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis. *Cell*. 2006;126:1037-48.
41. Francis F, Meyer G, Fallot-Bianco C, et al. Human disorders of cortical development: from past to present. *Eur J Neurosci*. 2006;23: 877-93.
42. Hoch RV, Rubenstein JL, Pleasure S. Genes and signaling events that establish regional patterning of the mammalian forebrain. *Semin Cell Dev Biol*. 2009;20:378-86.
43. Rappaport LA, Wypij D, Bellinger DC, et al. Relation of seizures after cardiac surgery in early infancy to neurodevelopmental outcome. *Circulation*. 1998;97:773-9.
44. Miatton M, De Wolf D, François K, et al. Neurocognitive consequences of surgically corrected congenital heart defects: A review. *Neuropsychol Rev*. 2006;16:65-85.
45. Wernovsky G. Current insights regarding neurological and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2006;16 (Suppl 1):92-104.
46. Porcayo-Mercado MR, Otero-Ojeda GA, Pliego-Rivero FB, et al. Neurobehavioral assessment of children presenting diverse congenital cardiopathologies. *J Clin Psychol Med Settings*. 2013;20:71-8.
47. Bellinger DC, Wypij D, duDuplicissis AJ. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126: 1385-96.