



Hijos de madre diabética: hallazgos electroencefalográficos neonatales y neurodesarrollo a medio plazo

Trabajo de Fin de Grado de Medicina Junio de 2023

Autora: Silvia García Díaz

Tutores: Dr. José Ramón Castro Conde, Dra. Candelaria González Campo

Departamento de Pediatría

Servicio de Neonatología

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

Índice

Resumen.....	pág 4
Abstract.....	pág 6
1. Introducción y justificación del trabajo.....	pág 8
2. Métodos.....	pág 11
2.1. Pacientes.....	pág 11
2.2. Métodos.....	pág 12
2.3. Análisis visual y recopilación de datos.....	pág 14
2.4. Parámetros de maduración EEG.....	pág 16
2.5 Neurodesarrollo.....	pág 18
2.6 Método estadístico.....	pág 18
3. Resultados.....	pág 19
3.1. Análisis Visual del trazado EEG de fondo.....	pág 22
3.2. Resultados de la evaluación del neurodesarrollo.....	pág 29
4. Discusión.....	pág 34
4.1 Análisis visual del trazado EEG de fondo.....	pág 34
4.2 Neurodesarrollo.....	pág 37
4.3 Limitaciones.....	pág 39
5. Conclusiones.....	pág 40
6. ¿Qué he aprendido durante este TFG?.....	pág 41
Bibliografía.....	pág 42
Anexo: Conformidad para la presentación de la memoria y defensa.....	pág 48
Dictamen favorable para la realización del estudio.....	pág 49

Resumen

Objetivos.

Nuestra hipótesis de trabajo es que los HMD presentan anomalías EEGs en el periodo neonatal inmediato objetivables por el análisis visual del trazado EEG de fondo y que determinados hallazgos EEGs tienen una asociación con resultados desfavorables del neurodesarrollo. En base a ello, los objetivos del presente trabajo son: 1) el análisis visual (parámetros de madurez y signos de encefalopatía crónica) del trazado EEG de fondo durante el sueño en el periodo neonatal inmediato, 2) Evaluación del neurodesarrollo a la edad de 2-3 años utilizando la Bayley Scales of Infant Development Third Edition (Bayley-III), y 3) Correlacionar los hallazgos EEG neonatales con los resultados del neurodesarrollo en los tres dominios (motor, lenguaje y cognitivo)

Diseño.

Estudio prospectivo observacional de cohortes en un único centro hospitalario.

Pacientes.

Se incluyeron 78 recién nacidos sanos: 36 hijos de madre diabética (HMD) y 42 no hijos de madre diabética (no-HMD)

Intervenciones.

1) Monitorización vídeo-EEG continua en 2º-3º día de vida durante al menos 2-3 horas para incluir al menos un ciclo sueño-vigilia completo, y 2) Entre los dos y tres años de edad un total de 40 niños (25 HDM y 15 controles) fueron evaluados por medio del Bayley Scales of Infant Development Third Edition (Bayley-III).

Principales variables.

EEG. Se seleccionaron aquellos segmentos del trazado EEG de fondo que presentaban alternancia EEG. Se analizaron patrones de madurez EEG: porcentaje de discontinuidad EEG y de trazado alternante, asimetría y asincronía de las salvas de mayor actividad EEG, porcentaje de las salvas con cepillos delta y máxima duración del intervalo intersalva.

Desarrollo. Variables de los resultados del neurodesarrollo en los dominios cognitivo, lenguaje y motor.

Otras variables. Datos demográficos neonatales como el IMC, peso al nacimiento del recién nacido, ganancia ponderal durante el embarazo y HBAc1.

Análisis estadístico.

La comparación entre los dos grupos de variables continuas se realizó mediante prueba de U de Mann-Whitney y para las variables categóricas se usó el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Las correlaciones entre variables continuas se realizaron con el test de Spearman. El análisis de las curvas ROC, incluyendo el índice de Youden, fue utilizado para obtener el punto de corte de cada variable EEG con la máxima probabilidad de discriminar entre HMD y controles. Si el trazado EEG de fondo presentaba más de dos variables EEG con cifras superiores a los puntos de corte era considerado como EEG dismaduro.

Resultados principales.

Análisis EEG. Se encontraron valores significativamente más altos ($P < 0,001$) de todos los patrones de dismadurez EEG en los HMD en comparación con los no-HMD. También se encontró una correlación altamente significativa entre el IMC y algunas variables EEG (% cepillos delta, duración del intervalo intersalva, asincronía y asimetría).

Neurodesarrollo. En los HMD se encontraron puntuaciones significativamente más bajas en el dominio cognitivo de la escala Bayley-III ($P = 0,008$) con respecto a los no-HMD. No se encontró correlación significativa entre el IMC y los resultados del neurodesarrollo. Se encontró una asociación significativa entre mayor porcentaje de salvas asimétricas, mayor duración del intervalo intersalva y EEG dismaduro con menores puntuaciones en todos los dominios de la escala de neurodesarrollo Bayley-III.

Conclusiones.

Los recién nacidos a término HMD presentan patrones de dismadurez en el trazado EEG de fondo. Estos patrones de dismadurez se pueden asociar a puntuaciones más bajas en el dominio cognitivo de la escala de desarrollo Bayley-III. La presencia de asimetría interhemisférica de las salvas, una duración mayor de 5 segundos en el intervalo intersalva y un trazado EEG dismaduro puede señalar a aquellos niños HMD en riesgo del desarrollo

Palabras clave: Hijo de madre diabética, neonato, monitorización vídeo-EEG, neurodesarrollo, Bayley-III.

Abstract

Aims.

Our hypothesis is that IMDs show EEG abnormalities in the immediate neonatal period which can be identified using visual analysis of the background EEG and that certain EEG findings are associated with unfavorable neurodevelopmental outcomes. The objectives of this study were: 1) visual analysis (EEG maturity parameters and signs of chronic encephalopathy) of the background EEG when sleeping in the early neonatal period, 2) Evaluation of neurodevelopment at the age of 2-3 years using the Bayley Scales of Infant Development Third Edition (Bayley-III), and 3) Correlating neonatal EEG findings with neurodevelopmental outcomes in all three domains (motor, language, and cognitive).

Design.

Prospective observational cohort study in a single center

Patients.

A total of 78 healthy newborns were included: 36 infants of diabetic mothers (IDM) and 42 infants of non-diabetic mothers (non-IDM).

Procedures

1) Monitorization of continuous video-EEG at the 2nd -3rd day of life during at least 2-3 hours in order to include at least a complete sleep-awake cycle, and 2) 40 infants were evaluated (25 IDM plus 15 controls) between 2 and 3 years of age, using the Bayley Scales of Infant Development Third Edition (Bayley-III)

Main variables.

EEG. Segments of the background EEG tracing that showed alternating EEG were selected. EEG maturity patterns were analyzed: percentage of EEG discontinuity and alternating tracing, asymmetry and asynchrony of the bursts of high EEG activity, percentage of bursts with delta brushes, and maximum duration of the inter-burst interval.

Development. Neurodevelopmental outcome variables in the cognitive, language and motor domains.

Other variables. Neonatal demographic data such as BMI, birth weight of the newborn, weight gain during pregnancy, and HBAc1.

Statistic analysis.

The comparison between the two groups of continuous variables was performed using the Mann-Whitney U test, and the chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables. Correlations between continuous variables were performed using Spearman's test. ROC curve analysis, including the Youden index, was used to obtain the cut-off point for each EEG variable with the highest probability of discriminating between HMD and controls. If the background EEG tracing presented more than two EEG variables with values higher than the cut-off points, it was considered a dismature EEG.

Main results.

EEG analysis. Significantly higher values ($P < 0.001$) of all EEG dysmaturity patterns were found in IDM compared to non-IDM. A highly significant correlation was also found between BMI and some EEG variables (% delta brushes, intersalvage duration, asynchrony, and asymmetry).

Neurodevelopment. In the IDM, significantly lower scores were found in the cognitive domain of the Bayley-III scale ($P = 0.008$) with respect to the non-IMD. No significant correlation was found between BMI and neurodevelopmental outcomes. A significant association was found between a higher percentage of asymmetric bursts, longer duration of the inter-burst interval, and dismature EEG with lower scores in all domains of the Bayley-III neurodevelopmental scale.

Conclusions.

Term IDM neonates exhibit patterns of dysmaturity on background EEG tracing. These patterns of dysmaturity can be associated with lower scores in the cognitive domain of the Bayley-III development scale. The presence of interhemispheric asymmetry of bursts, a duration greater than 5 seconds in the interburst interval, and a dysmature EEG tracing may point to those HMD children at developmental risk

Key words: Infant of diabetic mother, neonate, video-EEG monitoring, neurodevelopment, Bayley-III.

1. Introducción y Justificación del trabajo

La diabetes previa al embarazo, tipo 1 ó tipo 2, complican alrededor del 0.5-2% de las gestaciones. Pero existe un número creciente de mujeres en edad fértil con diabetes, lo que conlleva a que la diabetes en el embarazo sea en la actualidad un problema clínico cada vez más frecuente. Aproximadamente el 17 % de los embarazos (20,9 millones de nacidos vivos) en todo el mundo se complican con diabetes (1,2) y se estima que el 85 % comienza durante el embarazo, lo que se conoce como diabetes mellitus gestacional (DMG) (3). La incidencia de DMG está estrechamente relacionada con la prevalencia de la obesidad (4), que ha ido en aumento en todo el mundo (5), incluida la obesidad en mujeres embarazadas (6).

Aunque la mayoría de los hijos de madre diabética (HMD) son asintomáticos en el momento del nacimiento, e incluso parecen desarrollarse con normalidad, el desarrollo a largo plazo algunas veces está deteriorado. La encefalopatía diabética es una complicación reconocida en HMD, con deterioro cognitivo progresivo acompañado por modificaciones en la función hipocampal en niños y adultos (7).

Los efectos de la diabetes en el embarazo sobre el neurodesarrollo se pueden observar muy tempranamente con cambios de comportamiento en los fetos de madres diabéticas (8). En la ecografía prenatal a partir de las 20 semanas de gestación, los fetos de madres con diabetes tipo 1 tienen movimientos generales más anormales (repertorio y variabilidad pobres) y estos niños tienen más probabilidades de tener puntuaciones medias más bajas del desarrollo cognitivo y psicomotor del BSID (1ª edición) a los 10 meses de edad (8). Además, la habituación fetal a un estímulo vibroacústico al final de la gestación y primeros días de vida postnatal en hijos de madre diabética es más pobre en comparación con los controles no diabéticos de la misma edad gestacional (9).

Los lactantes distinguen entre la voz materna y la voz de un extraño, pero el patrón de potenciales relacionados con eventos (ERP) de reconocimiento auditivo tiene latencias más cortas en hijos de madre diabética, indicando una capacidad reducida para reconocer un estímulo nuevo en comparación con los bebés de madres no diabéticas (10). Estos resultados anómalos ERP a los seis meses se asocian con puntuaciones cognitivas más bajas en el BSID (3.ª edición) en hijos de madres con diabetes gestacional (11).

Varios estudios han demostrado que los HMD presentan cocientes de inteligencia y de desarrollo verbal más bajos, además de una tasa de incidencia mayor tanto de retraso

motor y del lenguaje, como de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (12,13). Todos estos efectos y las complicaciones durante el parto en estas madres parecen estar correlacionados negativamente con el grado de control de la glucemia materna en las madres con diabetes pregestacional (14). Sin embargo, diversos trabajos sugieren que “un buen control metabólico materno” resultado de la monitorización rigurosa de los valores de la glucemia materna, no son suficientes para asegurar la normal oxigenación y el buen estado metabólico del feto en las madres con diabetes gestacional (15).

Con la mejor planificación y tratamiento intensivo de la diabetes durante el embarazo, se han conseguido importantes mejorías en términos de malformaciones congénitas o morbilidad perinatal. Pero aún no está clara la afectación del desarrollo cognitivo de los HMD, más aún cuando el deterioro de la función cognitiva es diagnosticado en la edad escolar o, a lo sumo, preescolar. Las evaluaciones neurofisiológicas llevadas a cabo hasta el momento en HMD han sido potenciales evocados visuales, auditivos y somatosensoriales, con latencias medias significativamente más altas en HMD.

También se han documentado utilizando potenciales relacionados con eventos, déficits en el reconocimiento visual y auditivo a la edad de 6 meses (10,16). No obstante, los HMD presentan otras anomalías del desarrollo no sólo aplicables a trastornos en la memoria de reconocimiento. Algunas de ellas, como inatención e hiperactividad y déficit en la motricidad fina y gruesa, pueden ser comunes a otras noxas como podría ser la prematuridad, o la hipoxia-isquemia.

El electroencefalograma (EEG) representa un método no invasivo para el examen de la función y maduración del sistema nervioso central (SNC) en recién nacidos (RN) y proporciona una gran cantidad de información acerca del estado de salud del paciente. El pronóstico a largo plazo y las decisiones de tratamiento en el periodo neonatal de la encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI) están basados en el análisis EEG. Se han descrito con exactitud los patrones EEG de fondo desde las 24 hasta las 40 semanas de edad gestacional (17). Sin embargo, en ocasiones se observan patrones EEG dismaduros, es decir trazados EEG retrasados para la edad concepcional (EC) del neonato sin una etiología clara. Esto podría en muchos casos deberse a una verdadera encefalopatía, muchas veces no detectada por neuroimagen (18,19), o a condiciones desfavorables intra o extrauterinas (20) que puedan representar un ligero, pero persistente, insulto cerebral que ocasiona a la larga daño cerebral.

En lo que respecta a nuestro conocimiento, existen escasos trabajos que hagan referencia al estudio neurofisiológico del trazado EEG convencional en HMD en el periodo neonatal inmediato (21, 22). En un estudio previo se analizan los hallazgos del

trazado EEG de fondo en los 3 primeros días de vida postnatal. En los neonatos HMD se encontraron signos de anomalías en el desarrollo de la función cerebral que estaban asociados a peor control de la diabetes durante la gestación (Niveles de HbA1c > 6%) (21). Sin embargo, los niños no fueron seguidos en el tiempo para intentar correlacionar las anormalidades del trazado EEG encontradas en el periodo neonatal inmediato con resultados del neurodesarrollo. Identificar diferencias potenciales en la función cerebral temprana y asociarlas con resultados del neurodesarrollo es imperativo para comprensión de los efectos posteriores de los HMD.

Nuestra hipótesis de trabajo es que los HMD presentan anomalías EEGs en el periodo neonatal inmediato objetivables por el análisis visual del trazado EEG de fondo y que determinados hallazgos EEGs tienen una asociación con resultados desfavorables del neurodesarrollo. En base a ello, los objetivos del presente trabajo son: 1) el análisis visual (parámetros de madurez y signos de encefalopatía crónica) del trazado EEG de fondo durante el sueño en el periodo neonatal inmediato, 2) Evaluación del neurodesarrollo a la edad de 2-3 años utilizando la Bayley Scales of Infant Development Third Edition (Bayley-III), y 3) Correlacionar los hallazgos EEG neonatales con los resultados del neurodesarrollo en los tres dominios (motor, lenguaje y cognitivo).

2. Métodos

2.1 Pacientes

Las madres que participaron en el presente estudio fueron reclutadas desde el Servicio de Fisiopatología Fetal de nuestro hospital, donde se controlaban su embarazo. Los casos control fueron seleccionados en la sala de partos del mismo hospital. Se obtuvo una muestra de 36 RNs sanos hijos de madre diabética (HMD), y un grupo control de otros 42 RNs sanos hijo de madre no diabética(no-HMD) sin incidentes reseñables durante su embarazo. Los criterios de inclusión para ambos grupos serían:

- Gestación > 37 semanas
- Gestación única, presentación cefálica, peso fetal estimado por ecografía mayor del percentil 10 y líquido amniótico normal.
- No necesidad de maniobras de reanimación en la sala de partos
- Test de Apgar > 7 a los 5 minutos
- PH del cordón umbilical normal (> 7,1)

Los criterios de exclusión serían:

- Patología materna crónica distinta de la diabetes (Epilepsia, Asma moderada/grave, ...)
- Patología obstétrica asociada (Hipertensión, metrorragias...)
- Hábitos tóxicos maternos
- Peso al nacimiento (PN) < 2,5 Kg
- Malformaciones congénitas ó anomalías cromosómicas
- Ingreso en la Unidad Neonatal para cuidados especiales o intensivos

Tras la obtención del consentimiento informado de los padres, todos los niños fueron sometidos a un examen neurológico estandarizado, utilizando la valoración de Amiel-Tison (23). Sólo los niños con un examen neurológico óptimo serían incluidos en el presente trabajo. La EG sería calculada por la fecha de la última regla materna y confirmada por la ecografía prenatal o, en el caso de una fertilización in vitro, por la fecha de la inseminación. Tras el parto, la EG también sería calculada por medio del test de Dubowitz en todos los RN (24). El presente estudio tiene la plena aprobación del Comité Ético Clínico de nuestro hospital.

2.2 Métodos

2.2.1 Registros EEG

A todos los niños se les practicaron registros Vídeo-EEG antes del momento de su alta de la unidad neonatal o de maternidad, a las 48-72 horas de vida. La duración mínima de los registros sería de al menos 2-3 horas, para obtener al menos un ciclo de sueño-vigilia completo. El medio donde se realizan está controlado, con mínimos estímulos, luminosos, de ruido y siempre tras una toma de lactancia materna o de un biberón que dejase al niño dormido. Previamente a la colocación de los electrodos se procedió al cambio de pañal e higiene del RN en caso de deposición y/o micción.

En nuestra Unidad disponemos de un Electroencefalógrafo Digital portátil XLTEK 2568 de Bristol Circle, y utiliza el software XLDB Versión 6.0.0 Build 632 para registros vídeo-EEG, que permite efectuar registros polisomnográficos de larga duración (Figura 1). Se efectuaron varios montajes de acuerdo con el sistema 10/20 internacional adaptado para neonatos con canales de registros bipolares que englobaban 11 regiones anatómicas cerebrales: electrodos frontopolares, temporales, centrales y occipitales izquierdos y derechos, así como de la línea media. El registro incluía además 7 canales de monitorización de parámetros poligráficos: 2 de movimientos oculares (*EOG*), 1 para la actividad del mentón (*EMG*), 1 para los movimientos torácicos, y 1 para el electrocardiograma (*EKG*) (Figura 2).

Para la reducción de la impedancia, se utiliza un gel de preparación EEG (OmniPrep; D.O. Weaver & Co) que es aplicado con suavidad por medio de bolitas de algodón sobre el cuero cabelludo. Utilizamos cascos de diferentes tamaños, aplicando en los electrodos gel conductor (Electro-gel; D.O. Electro-cap international). La impedancia de los electrodos electroencefalográficos se mantuvo $< 10 \Omega$. Para todos los canales EEG se utilizó una amplificación estándar at $10 \mu\text{V}/\text{mm}$, un filtro de frecuencia de banda ancha para la visualización EEG entre 0,16 and 70 Hz, y una tasa de muestreo de 512 Hz para la digitalización. La actividad EEG que no podía definirse como patrón normal o anormal es identificada como artefactos groseros y excluida del análisis. Dado que el filtro de paso bajo de 70 Hz a menudo incluye artefactos, se modificaba a 30, e incluso a 15 Hz cuando el objetivo de la medida se refiere sólo a frecuencias delta, theta o alfa. También se utilizaron filtros adicionales usando modificaciones adecuadas para medidas específicas en las bandas de frecuencias, sensibilidad y supresión de tendencia, para fijar la línea de base y mejorar el análisis visual. Por ejemplo, para la medida de la amplitud de la actividad rápida se incrementó el filtro inferior a 5 Hz y cuando

encontramos ondas con amplitud muy grande, disminuimos la sensibilidad (Figura 3). Todos los registros son evaluados por dos neonatólogos con experiencia en EEG que desconocen el grupo de RNs de estudio al que pertenecían los registros EEG.



Figura 1. Electroencefalógrafo Digital portátil XLTEK 2568 de Bristol Circle.



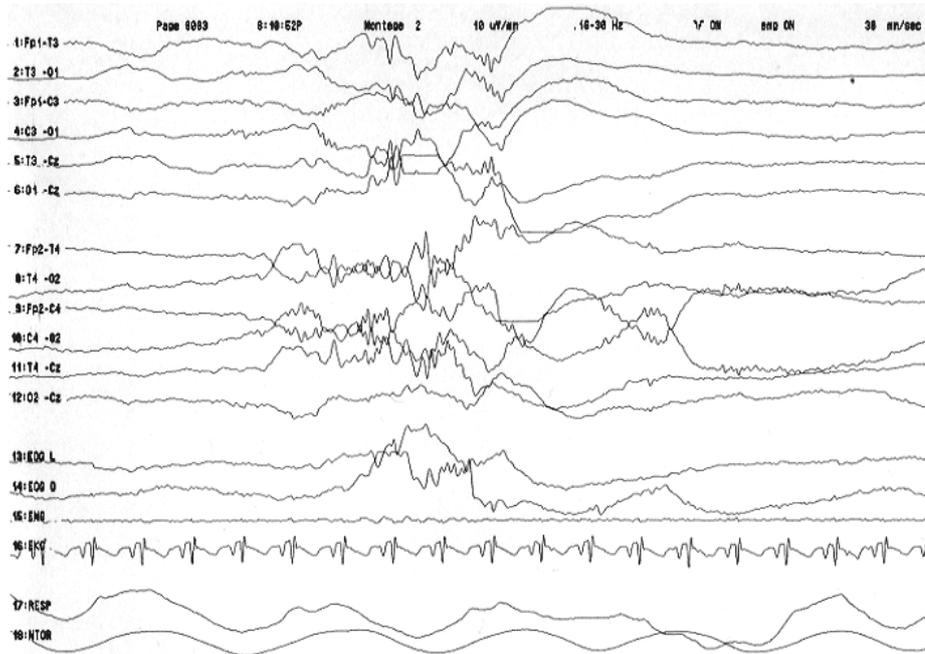
Figura 2.- RN con los electrodos colocados acorde con el sistema 10-20 Internacional adaptado para neonatos.

2.3 Análisis visual y recopilación de datos

2.3.1 Diferenciación del estado de sueño

Fue establecido por la concordancia de la motilidad corporal, movimientos oculares y el patrón cardio-respiratorio observados cada minuto en el registro vídeo-poligráfico. Los estados de sueño como activo, profundo o lento, o bien indeterminado en acuerdo con las recomendaciones de André et al. (17) y de Cruzei-Dascalova et al. (25). Los estados de sueño activo y profundo quedan resumidos en la tabla 1. Se define como estado de sueño indeterminado o transicional aquellos estados de sueño que no podemos encasillar como sueño activo o profundo. Para considerarlos como tales es necesario que se mantenga ese estado de comportamiento y trazado EEG al menos 1 minuto.

A



B

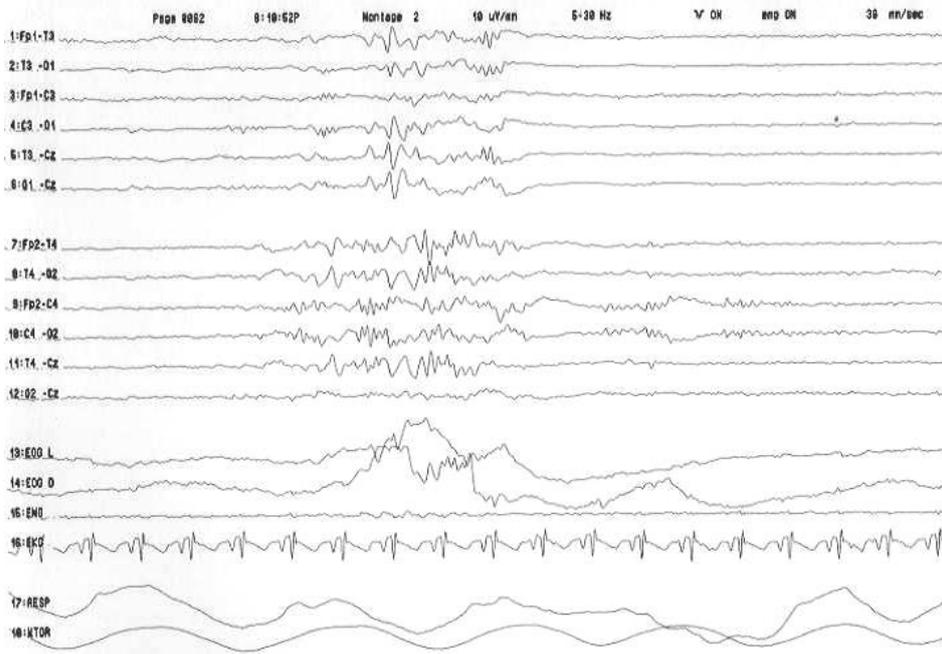


Figura 3.- Trazado EEG discontinuo mostrando una salva seleccionada visualmente con los ajustes previos (A). Los ajustes posteriores permiten detectar y medir más objetivamente la amplitud de la actividad rápida (B).

Tabla 1.- Variables fisiológicas y de comportamiento de los estados de sueño activo y profundo o lento.

Estado	Ojos	Mov Corporales	Mov Faciales	Respiración	EOG	EMG	EEG
Sueño activo	Cerrados	Lentos, sobresaltos espontáneos	Entrecejo, muecas, succión, sonrisas	Irregular	MOR presentes	Bajo nivel	Medio voltaje Bajo voltaje irregular
Sueño lento	Cerrados	Sobresaltos espontáneos	Relajada, sacudidas del mentón	Regular	MOR ausentes	Alto nivel (fásico)	Trazado alternante Lento de alto voltaje

2.3.2 Análisis visual EEG

Se analizaron algunos parámetros de maduración EEG y además se contabilizaron las ondas agudas transitorias.

2.4 Parámetros de maduración EEG

2.4.1 Patrón discontinuo: salvas de actividad EEG con amplitud $> 50 \mu\text{V}$, en al menos dos electrodos, separados por actividad de bajo voltaje $< 30 \mu\text{V}$ durante al menos 1 segundo. Se midió el porcentaje de salvas con patrón discontinuo.

2.4.2 Intervalo de inactividad-hipoactividad intersalva. Definidos como periodos con actividad EEG $< 30 \mu\text{V}$ en todos los canales. Solamente consideramos estos intervalos cuando la duración excedió más de un segundo; se midió la duración máxima del intervalo intersalva.

2.4.3 Salvas: Se consideró como tal a cualquier actividad que cumpliera los siguientes criterios: ondas de $50 \mu\text{V}$ que surgen de trazados de baja actividad ($< 30 \mu\text{V}$) en al menos la mitad de los canales EEG.

2.4.4 Asincronía Interhemisférica. Se definió como asincronía a la diferencia interhemisférica del inicio de la salva ≥ 1.5 seg. Registramos el porcentaje de salvas asíncronas presentes en el total de sueño tranquilo.

En caso de asincronía, las dos salvas más próximas de cada hemisferio se consideraban como la misma salva (18,19). El comienzo de la primera salva y el final de la última se tomaba como el comienzo y el final cuando la duración excedía de un segundo.

2.4.5 Asimetría interhemisférica: se definió como asimetría a la diferencia de voltaje interhemisférica mayor a un 50% y/o con actividad rápida superpuesta en un hemisferio. Registramos el porcentaje de salvas con asimetría.

2.4.6 Patrones EEG específicos

2.4.7 Actividad rápida (8-20 Hz) (Figura 4). Registramos la actividad rápida sólo cuando coincidía superpuesta en la primera onda delta de la salva. Consideramos esta actividad rápida como ausente si la amplitud era $<20 \mu\text{V}$. La teníamos en cuenta únicamente para seleccionar los cepillos delta.

2.4.8 Cepillos delta. Definidos como ondas de 500-1500 mseg de duración con una amplitud de 50-250 μV con actividad rápida sobreañadida generalmente en la parte ascendente de la onda lenta. Medimos su incidencia expresada como porcentaje de las salvas con cepillos delta.

2.4.9 Ondas agudas. Contabilizamos el número total de ondas agudas pasajeras por hora, especificando además su localización: 1) ondas agudas frontales (de polaridad positiva con amplitud $>100 \mu\text{V}$ y duración $< 500 \text{ ms}$) (26); 2) ondas agudas temporales positivas (27); 3) ondas agudas rolándicas positivas (Tipo A y/o Tipo B) (28); y ondas agudas occipitales (de polaridad negativa con una amplitud $>150 \mu\text{V}$) (26).

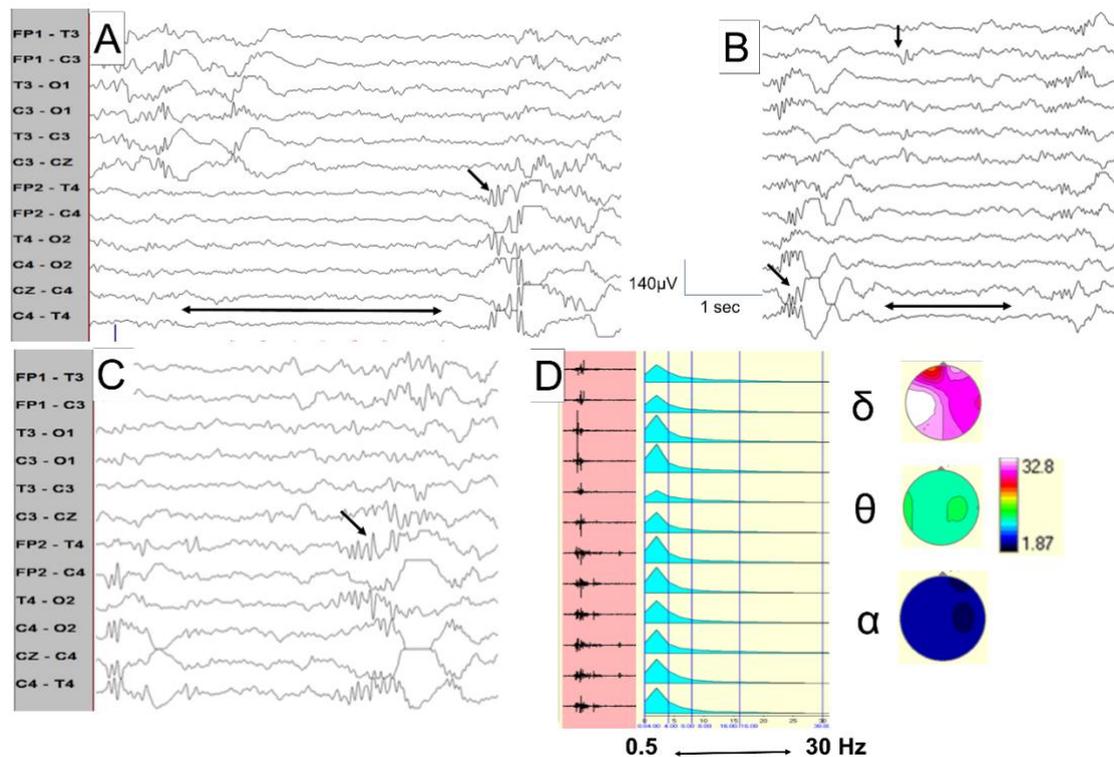


Figura 4. Ejemplos de las variables EEG estudiadas en el análisis visual y espectral en un recién nacido a término HMD. A y B: Trazados de EEG discontinuos que muestran asincronía y asimetría interhemisférica, respectivamente, con ondas agudas rolándicas positivas transitorias (flecha vertical), intervalo entre ráfagas (flecha de dos puntas) y cepillos delta en las salvas (flechas inclinadas). C: Asimetría interhemisférica de las salvas en el trazado EEG de fondo, donde se ven ondas agudas temporales transitorias (flecha vertical). D: Gráficos y mapas topográficos del espectro de potencia absoluta en las bandas de frecuencia δ , θ y α ; los valores en la escala de colores representan el espectro de potencia absoluta en μV^2 .

2.5 Neurodesarrollo

Entre los dos y tres años de edad un total de 40 niños (25 HDM y 15 controles) fueron evaluados por medio del Bayley Scales of Infant Development Third Edition (Bayley-III). Los datos del neurodesarrollo de cada dominio (Cognitivo, lenguaje y motor) fueron recolectados por dos psicomotricistas que desconocían al grupo de estudio al que pertenecía cada niño.

2.6 Método estadístico

Los resultados se expresan con medias, medianas y desviación estándar o intervalo de confianza al 95 % cuando fuese apropiado. Las comparaciones entre pares de grupos en las variables continuas se llevaron a cabo con la prueba de Mann-Whitney. Las correlaciones entre variables continuas se realizaron con el test de Spearman (con contraste unilateral). El análisis de las curvas ROC, incluyendo el índice de Youden, fue utilizado para obtener el punto de corte de cada variable EEG con la máxima probabilidad de discriminar entre HMD y controles. Sin tener en cuenta el brazo al que pertenecía cada niño, utilizamos estos puntos de corte como marcadores de dismadurez EEG, estableciendo dos grupos: 1) niños con valores más altos, y 2) niños con valores iguales o inferiores a estos puntos de corte. Aquellos que mostrasen ≤ 2 variables con valores superiores al punto de corte se consideraban trazados EEG normales, mientras que aquellos con > 2 se consideraban dismaduros. Se realizó un análisis de potencia para un intervalo de confianza del 95%, potencia del 80 %, un área bajo la curva del 80 %, y una hipótesis nula igual a 0.5; para ello se requerían al menos 26 niños en cada brazo. Se consideró significativo todo valor de $p < 0,05$.

Por medio del análisis de regresión multivariada testamos los efectos independientes de ser hijo de madre diabética y de dismadurez EEG con los resultados del neurodesarrollo. Los análisis estadísticos se hicieron con el SPSS v.17.0 (Chicago, ILL).

3. Resultados

Un total de 78 recién nacido a término iniciaron el estudio. El diagrama de flujo del devenir de estos niños está expuesto en la figura 5.

Los resultados de ambos grupos expresados en media y desviación estándar de los datos demográficos perinatales de los niños de ambos grupos incluyendo las hemoglobinas glicosiladas del grupo de HMD están expuestas en la tabla 2. Excepto dos casos, todas las madres diabéticas presentaron niveles de hemoglobina glicosilada por debajo del 7 % en el 3° trimestre del embarazo.

Como se puede ver en la tabla 2 la ganancia ponderal durante el embarazo fue significativamente mayor en el grupo control. Sin embargo, el IMC en 11 madres diabéticas era excesivo (> 30), por sólo 4 de las madres no diabéticas.

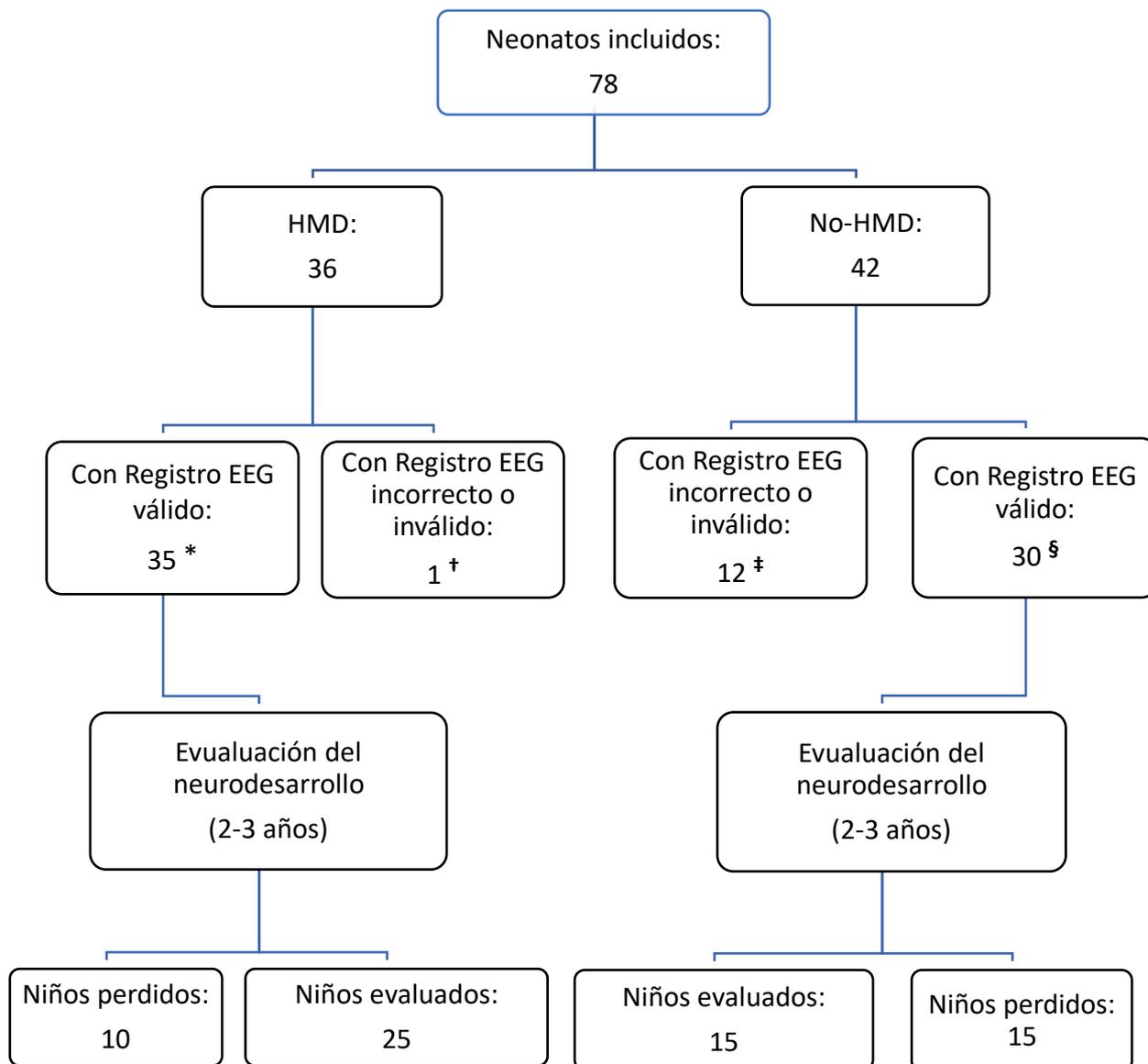


Figura 5. Diagrama de flujo de los niños incluidos en la muestra del estudio. * Fue necesario practicar más de un registro EEG de diferentes días en 11 recién nacidos. † Sus padres rechazó una nueva grabación de EEG. ‡ En todos ellos sus se negaron a la práctica de un nuevo registro EEG. § El registro EEG se repitió en 4 de ellos.

Tabla 2. Datos perinatales y peso al nacimiento.

	RN sano n=42		HMD n=36		p-valor
Edad materna	31.6 ± 4.7	(30.2-33.7)	33.7 ± 5.4	(30-37.9)	n.s.
IMC	24.4 ± 5.58	(22.3-25.6)	30.2 ± 9.06	(17.9-31.6)	<.001
Peso materno al final de la gestación (kg)	92,94±18,11	(86,81-99,07)	78,59 ± 2,36	(73,82-83,35)	<.001
Incremento de peso	13.4 ± 4.47	(12.5-15.9)	9.4 ± 5.37	(8.8-15.3)	0.002
HbA1c	1º trimestre		6.6 ± 1.34	(5.9-8.02)	
	2º trimestre		6.0 ± 0.98	(5.53-6.7)	
	3º trimestre		5.9 ± 0.79	(5.58-6.73)	
Edad gestacional	39.1 ± 0.66	(38.9-39.4)	37.71 ± 0.7	(37.2-38.2)	0.002
pH arteria umbilical	7.28 ± 0.07	(7.26-7.31)	7.22 ± 0.1	(7.19-7.26)	0.006
Apgar 1 min	8.79 ± 0.9	(8.49-9.09)	8.61 ± 1.18	(8.21-9.01)	n.s.
Apgar 5 min	8.97±0.59	(8.78-9.17)	8.89 ± 0.39	(8.75-9.02)	n.s.
Peso RN	3285 ± 329	(3174-3395)	3641 ± 589	(3156-3744)	0.004
Parto por cesárea	20 (47.6%)		14 (38.9%)		n.s.
Nivel estudios maternos	Ens. obligatoria	17.3%	16.9%		n.s.
	Bachillerato	41.8%	49.3%		n.s.
	Estud superior	40.9%	33.8%		n.s.

Los resultados se expresan en media ± desviación estándar e intervalo de confianza 95% (IC95%). HMD: Hijos de madre diabética. IMC: Índice de masa corporal. n.s: no significativo.

3.1 Análisis Visual del trazado EEG de fondo

Los resultados de los diferentes datos EEG analizados, expresados por mediana, y valor máximo y mínimo están expuestos en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados comparativos de las variables del análisis visual del trazado EEG de fondo

Variable análisis visual EEG	HMD n=36	Controles n=42	Puntos de corte	p-valor
% Trazado Alternante	18,62±18,16 (11,96-25,28)	72,28±2,85 (66,43-78,12)	< 33,45	<.001
% Trazado discontinuo	71,03±19,5 (63,88-78,18)	18,32±2,17 (13,87-22,76)	> 31,81	<.001
% Sueño Indeterminado	32,1± 34,82 (19,33-44,87)	24,65±5,98 (12,40-36,90)		n.s.
% Salvas Cepillos Delta	22,62±12 (18,22-27,02)	8,46±0,65 (7,14-9,79)	> 11,27	<.001
% Salvas con asincronía	9,04±4,34 (7,45-10,64)	3,95±0,55 (2,81-5,08)	> 6,96	<.001
% Salvas con asimetría	11,9±6,73 (9,43-14,37)	5,23±0,6 (4,00-6,45)	> 7,06	<.001
Máx intervalo intersalva (seg)	8,97±1,87 (8,25-9,68)	4,79±0,32 (4,13-5,44)	> 5	<.001
Máx Amplitud delta	115,34±38,87 (100,56-130,13)	80,4±4,06 (72,02-88,78)	> 75	<.001
Ondas agudas/hora	28,51±16,37 (22,50-34,51)	17,1±1,49 (14,05-20,16)	> 28,5	.005

Los resultados se muestran en media, desviación estándar e intervalo de confianza 95%. n.s. no significativo.

La representación Gráfica incluyendo las curvas ROC están representados en las figuras siguientes:

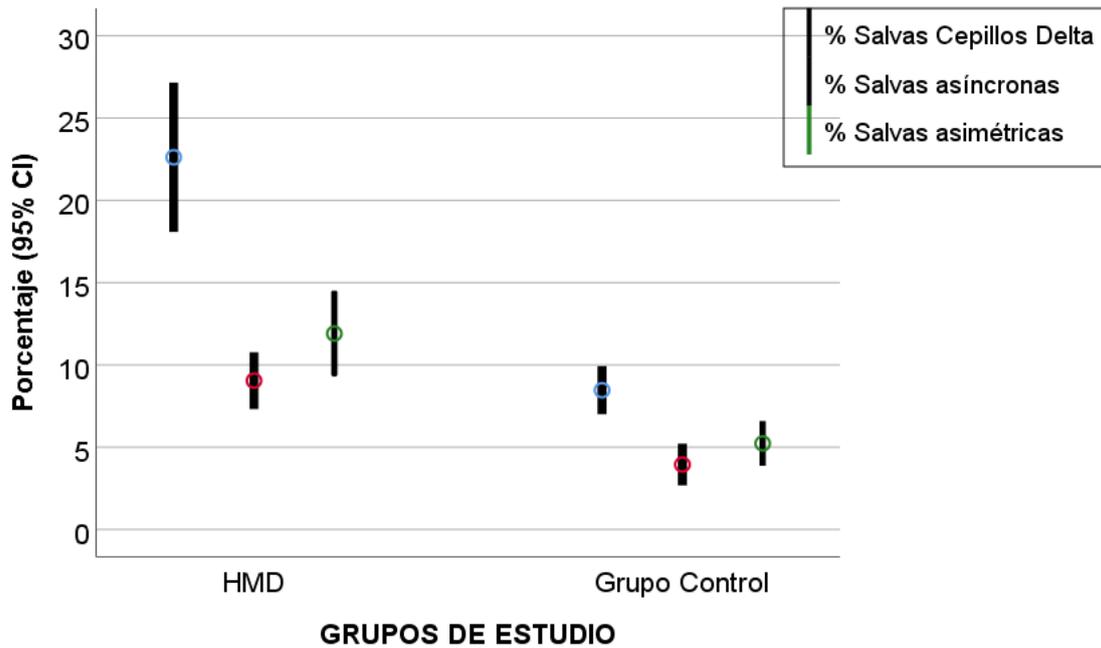


Figura 6. Barras de error con los resultados encontrados en los % de salvias EEG con cepillos delta, % de salvias asíncronas y % de salvias asimétricas. Significación: $P < 0.001$ en las tres variables.

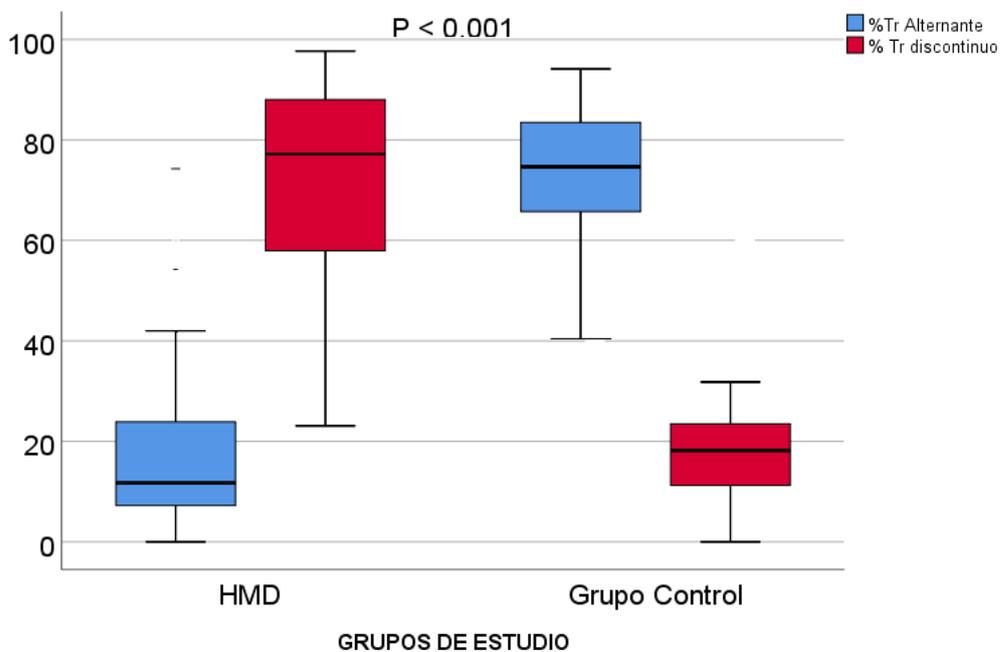


Figura 7. Diagrama de cajas con los resultados encontrados en los % de trazado alternante y % de trazado discontinuo en el trazado EEG de fondo de ambos grupos de estudio.

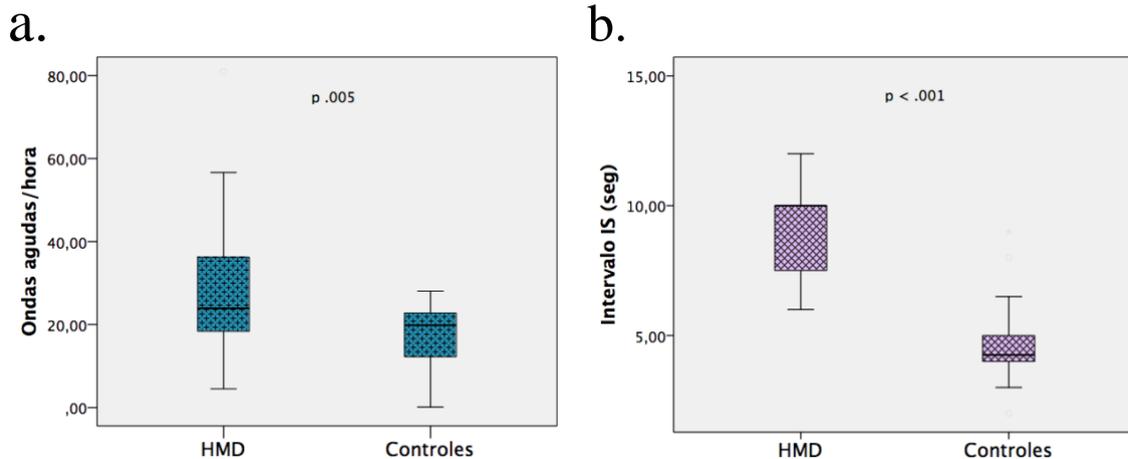


Figura 8. Diagrama de cajas con los resultados encontrados en número de ondas agudas transitorias/hora (a) y en segundos de la duración máxima del intervalo intersalva (b) en el trazado EEG de fondo de ambos grupos de estudio.

Los resultados de las correlaciones bivariadas calculadas mediante la Rho de Spearman entre el IMC con varias variables EEG en las figuras 9,10 y 11. El IMC no tuvo ninguna correlación significativa positiva o negativa con la ganancia ponderal durante el embarazo, con la HbAc1 (en cualquiera de los trimestres del embarazo), ni con el peso del RN al nacer. Tampoco encontramos correlación significativa entre la HbA1c en cualquiera de los trimestres del embarazo con ninguna de las variables EEG.

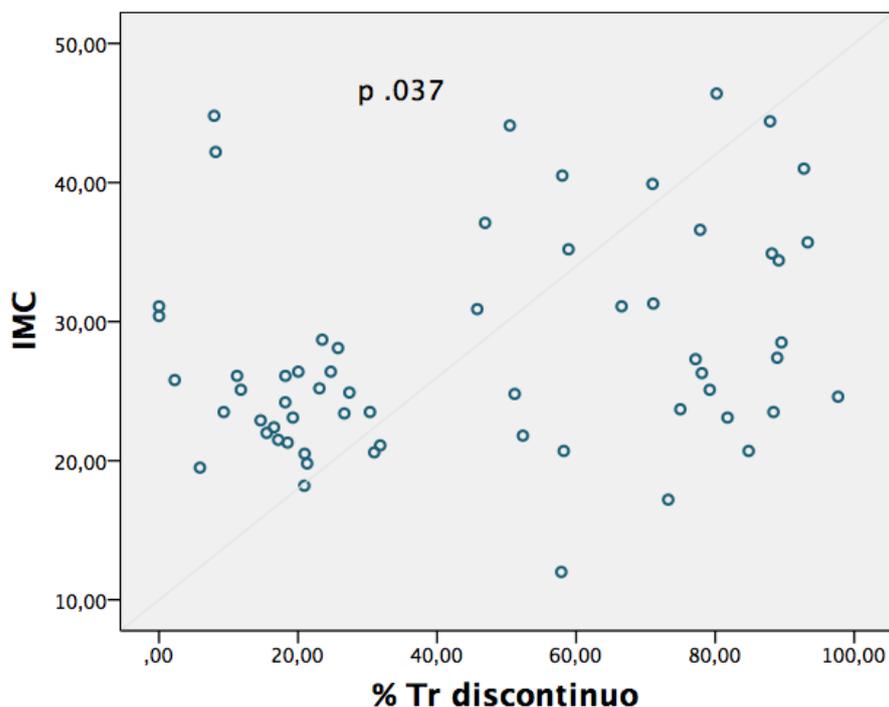


Figura 9. Diagrama de dispersión de puntos que muestra la correlación entre el IMC y

el % de trazado discontinuo (coeficiente de correlación de Spearman).

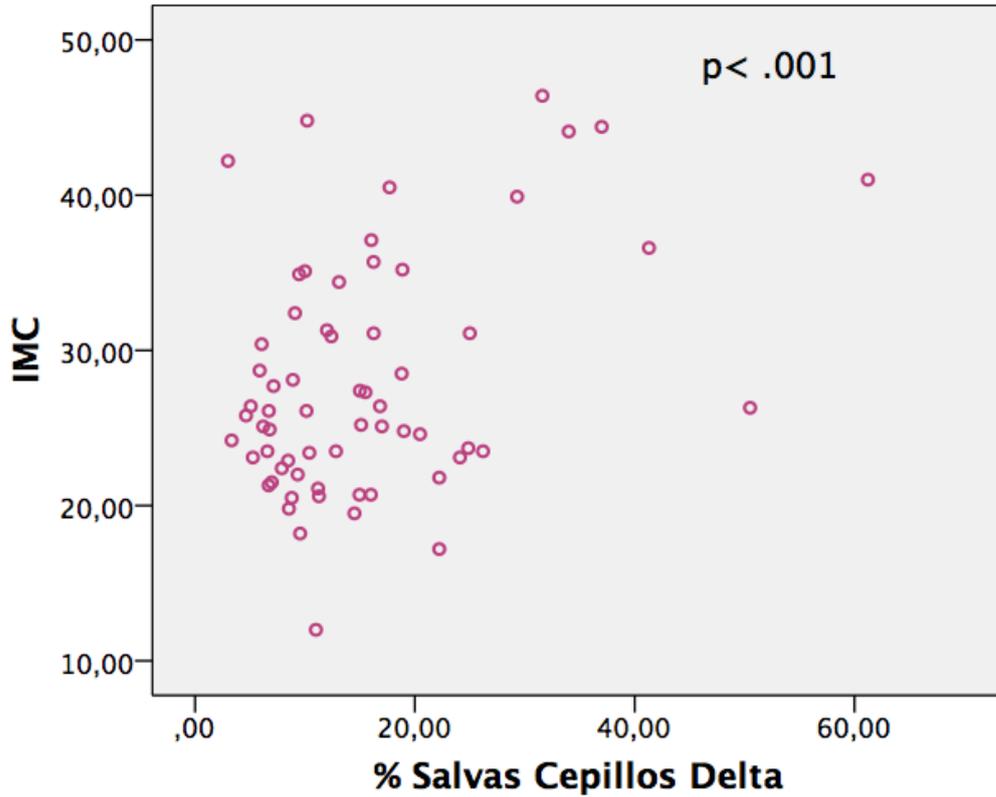


Figura 10. Diagrama de dispersión de puntos que muestra la correlación entre el IMC y el % de salvas con cepillos delta (CC: 0.349; $P < 0.001$). CC = Coeficiente de correlación de Spearman.

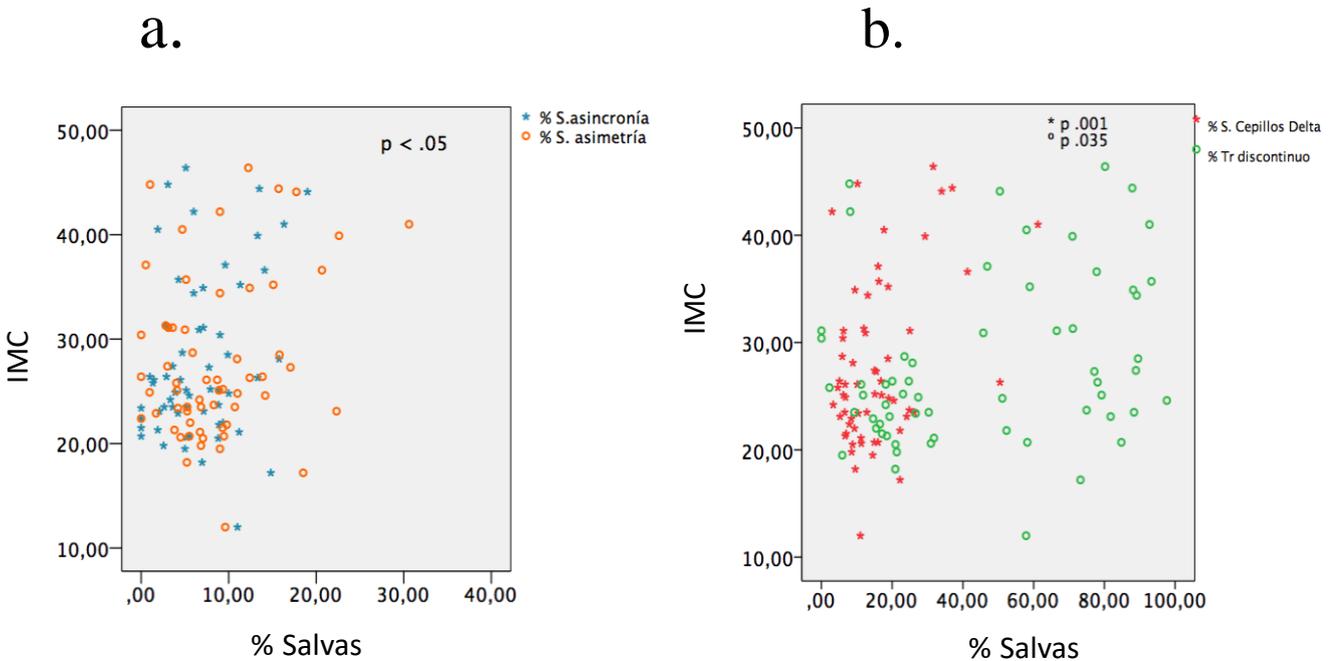


Figura 11. Diagrama de dispersión de puntos que muestra la correlación entre el IMC materno y: A) Correlación entre IMC y % de salvas con asincronía (CC: 0,393; $P = 0.005$) y asimetría (CC = -0,295; $P = 0,045$) y B) Correlación entre el IMC y el % de

trazado discontinuo ($CC = 0,299$; $P = 0.035$) y de salvas con cepillos delta ($CC = 0,339$; $P = 0.001$). $CC =$ Coeficiente de correlación de Spearman.

Los puntos de corte de las variables EEGs obtenidos mediante las curvas ROC que con mayor verisimilitud distinguiesen entre un patrón EEG normal de uno dismaduro están representados en las figuras siguientes.

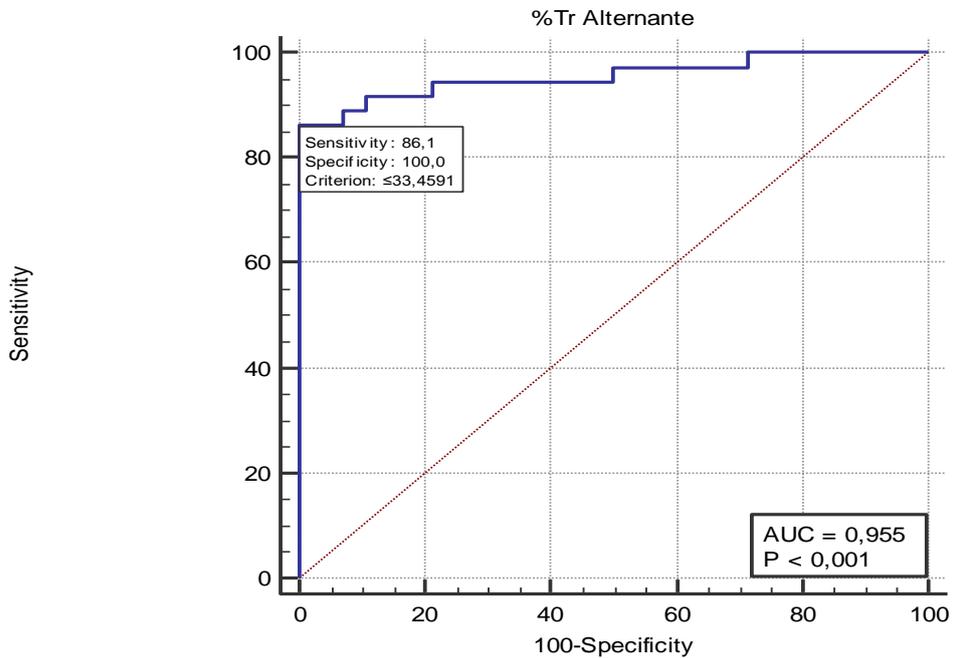


Figura 12. Curva ROC obtenida con la variable de % de trazado alternativo en el EEG de fondo. En ella se observan la sensibilidad, especificidad, el punto de corte (criterion), el área bajo la curva y su significación.

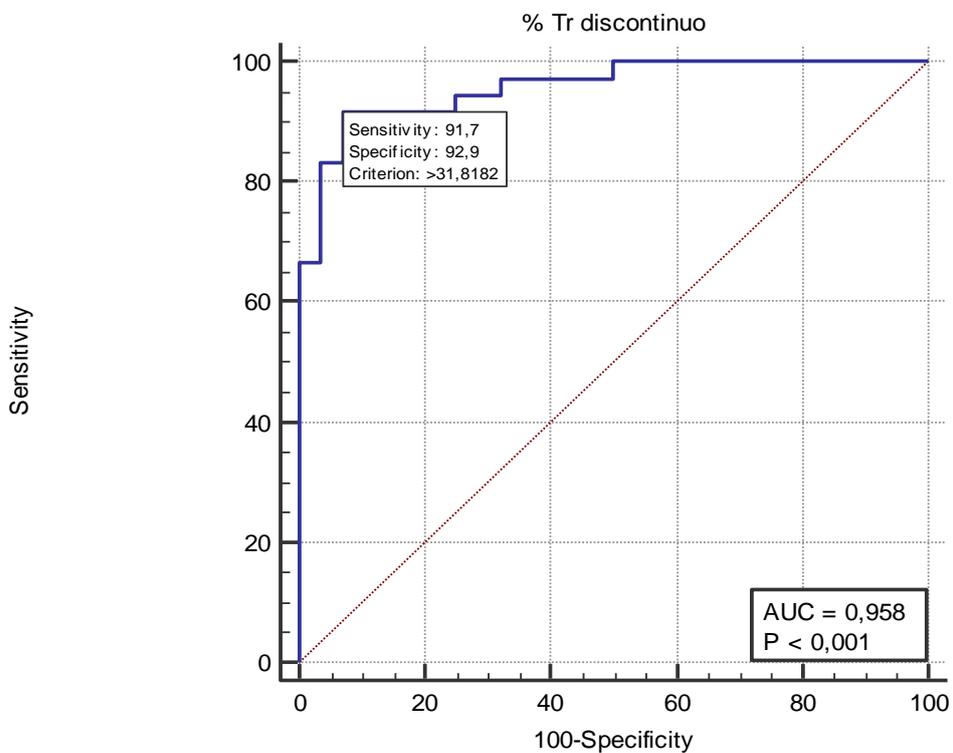


Figura 13. Curva ROC obtenida con la variable de % de trazado discontinuo en el EEG de fondo. En ella se observan la sensibilidad, especificidad, el punto de corte (criterion), el área bajo la curva y su significación.

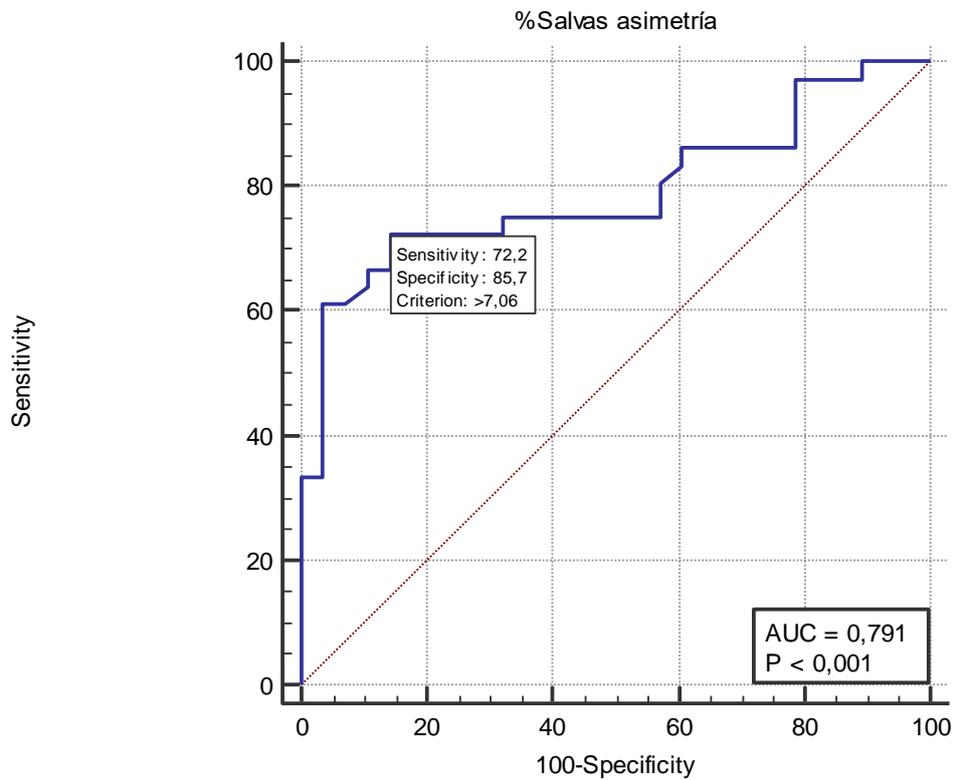


Figura 14. Curva ROC obtenida con la variable de % salvas asimétricas en el EEG de fondo. En ella se observan la sensibilidad, especificidad, el punto de corte (criterion), el área bajo la curva y su significación.

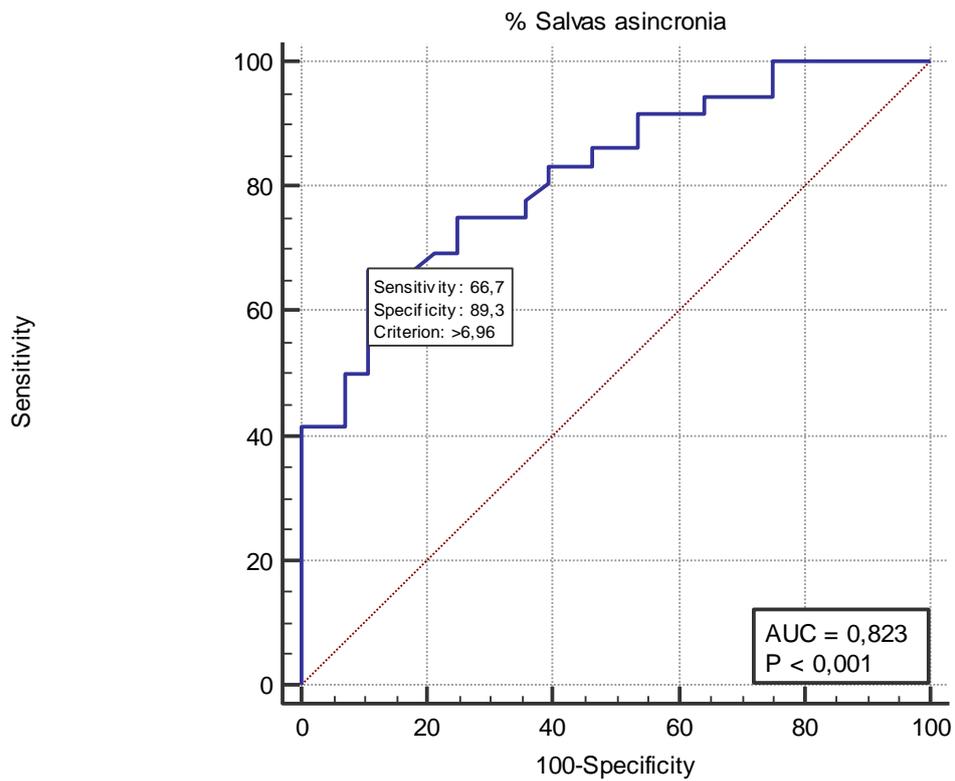


Figura 15. Curva ROC obtenida con la variable de % salvas asíncronas en el EEG de fondo. En ella se observan la sensibilidad, especificidad, el punto de corte (criterion), el área bajo la curva y su significación.

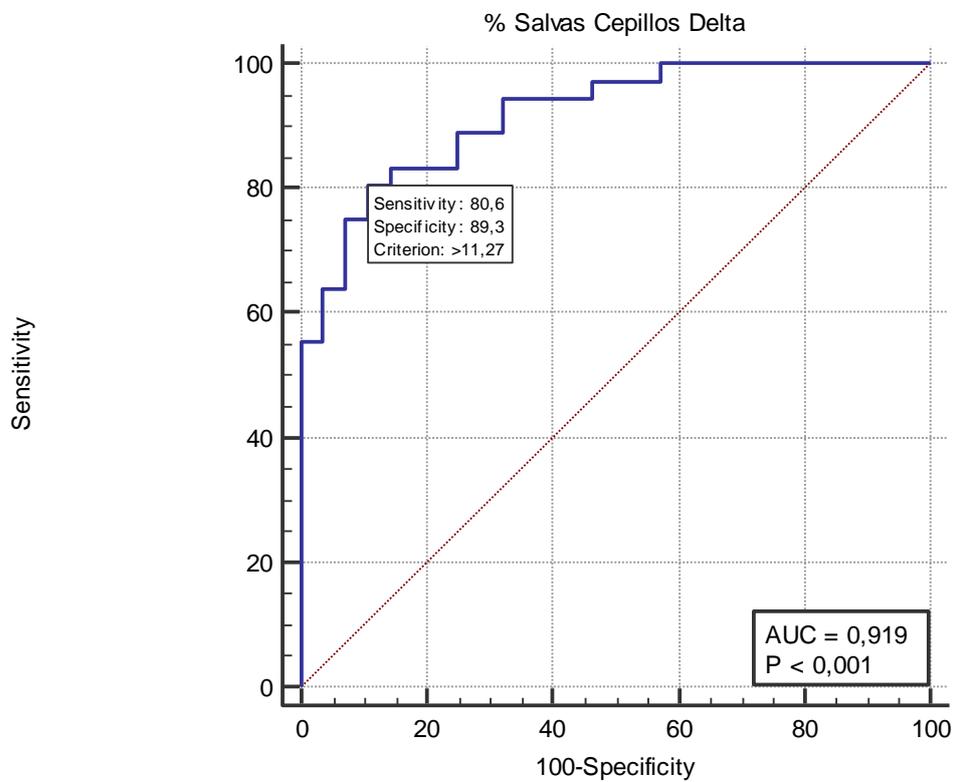


Figura 16. Curva ROC obtenida con la variable de % salvas EEG con cepillos delta. En ella se observan la sensibilidad, especificidad, el punto de corte (criterion), el área bajo la curva y su significación.

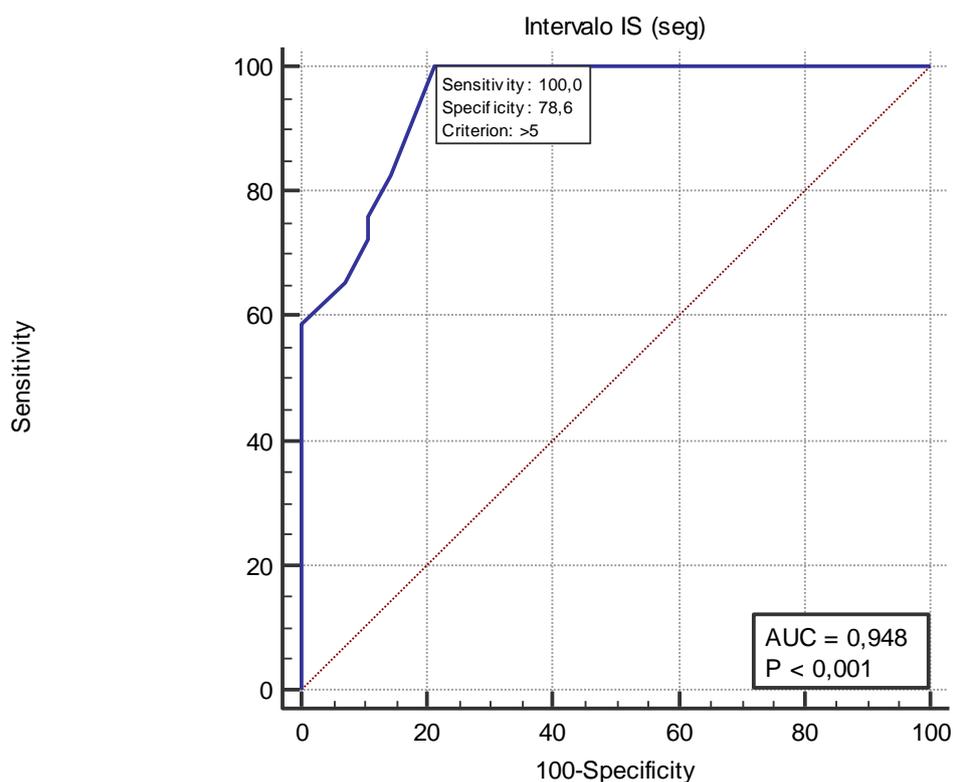


Figura 17. Curva ROC obtenida con la variable máxima duración del intervalo intersalva registrado en trazado EEG de fondo. En ella se observan la sensibilidad, especificidad, el punto de corte (criterion), el área bajo la curva y su significación.

3.2 Resultados de la evaluación del neurodesarrollo

Como puede verse en el diagrama de flujo, la evaluación del neuro desarrollo sólo pudo completarse en un total de 40 niños (25 HMD y 15 no-HMD). En la tabla 4 están reflejados los resultados del desarrollo de nuestros niños en relación diabetes o no diabetes durante el embarazo.

Tabla 4. Resultados comparativos de la escala de Bayley-III. Los resultados se muestran en media y desviación estándar de los valores absolutos obtenidos en cada dominio.

Escala de Bayley-III	HMD (n=25)	Controles (n=15)	p-valor
Dominio Cognitivo	97,2 ±15,8 (90,6-103,7)	113,7±17,47 (104-123,3)	.008
Dominio Lenguaje	94,5 ±21,9 (85,5-103,6)	108,13±15,3 (99,6-116,2)	.061
Dominio motor	98,8 ±14 (93-104,6)	105,9±9,13 (100,8-110,1)	.069

Gráficamente, estos resultados quedan presentados en la siguiente figura.

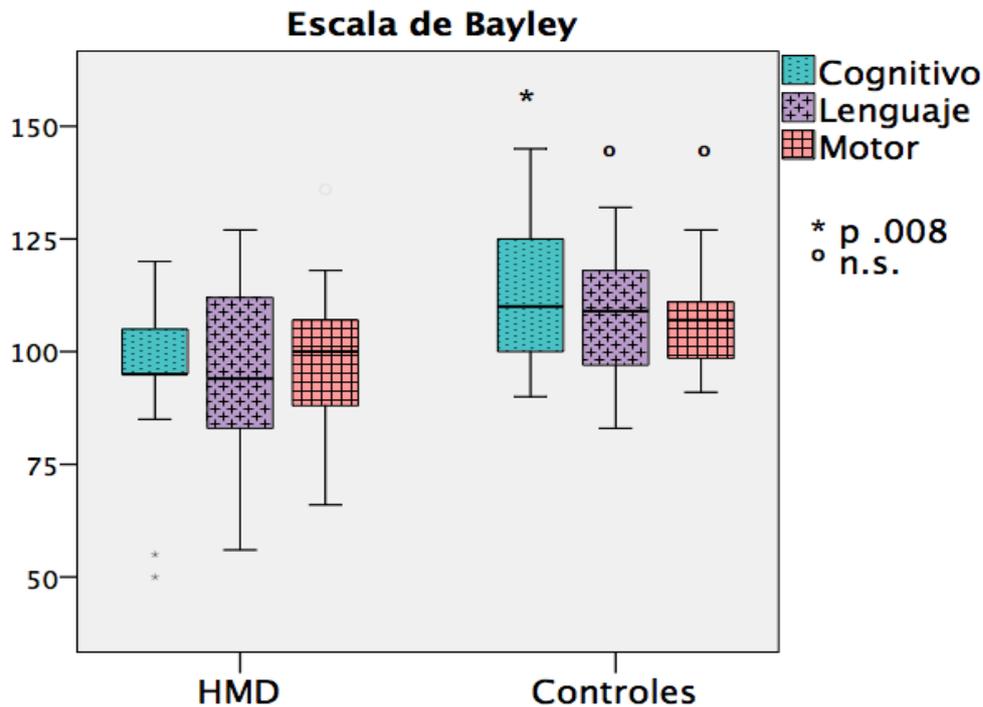


Figura 18. Diagrama de cajas que muestra los resultados comparativos de la escala de Bayley-III en sus tres dominios.

Cuando analizamos los resultados del desarrollo y las variables EEG obtenidas en estos niños al nacer, encontramos una asociación significativa entre porcentaje de salvas asimétricas, máxima duración del intervalo intersalva y dismadurez EEG con puntuaciones significativamente más bajas en la escala de Bayley-III (Tabla 5, 6 y 7).

Tabla 5. Resultados obtenidos en las puntuaciones de la escala de desarrollo en relación con el porcentaje de salvas asimétricas.

Bayley-III	% Salvas asimétricas < 7,06	% Salvas asimétricas > 7,06	p-valor
Dominio Cognitivo	109 ±21,13 (99,11-118,89)	97,5±13,62 (91,13-103,87)	.015
Dominio Lenguaje	104,5 ±17,11 (96,49-112,51)	94,75±22,98 (83,99-105,5)	.025
Dominio motor	105,55 ±13,72 (99,13-111,97)	96,6±12,07 (90,95-102,25)	.171

Tabla 6. Resultados obtenidos en las puntuaciones de la escala de desarrollo en relación con la duración máxima del intervalo intersalva.

Bayley-III	Intervalo intersalva < 5 seg	Intervalo intersalva >5 seg	p-valor
Dominio Cognitivo	117,5 ±17,52 (106,37-128,63)	97,14±15,48 (91,14-103,15)	.007
Dominio Lenguaje	112,08 ±14,17 (103,08-121,09)	86,22±102,35 (86,22-102,35)	.012
Dominio motor	107,33 ±9,46 (101,32-113,35)	98,39±14,26 (92,86-103,93)	.029

Tabla 7. Resultados obtenidos en las puntuaciones de la escala de desarrollo en relación con el trazado de fondo EEG.

Bayley-III	EEG Normal	EEG dismaduro	p-valor
Dominio Cognitivo	118,33 ±16,28 (107,99-128,70)	97,04±15,77 (90,80-103,27)	.002
Dominio Lenguaje	113,00 ±12,83 (104,85-121,16)	94,07±21,16 (93,16-106,64)	.027
Dominio motor	107,33 ±9,46 (101,32-113,35)	98,07±14,43 (92,37-103,78)	.029

La representación gráfica de los resultados del neurodesarrollo en relación con la dismadurez del trazado EEG de fondo en la época neonatal está reflejado en la siguiente figura.

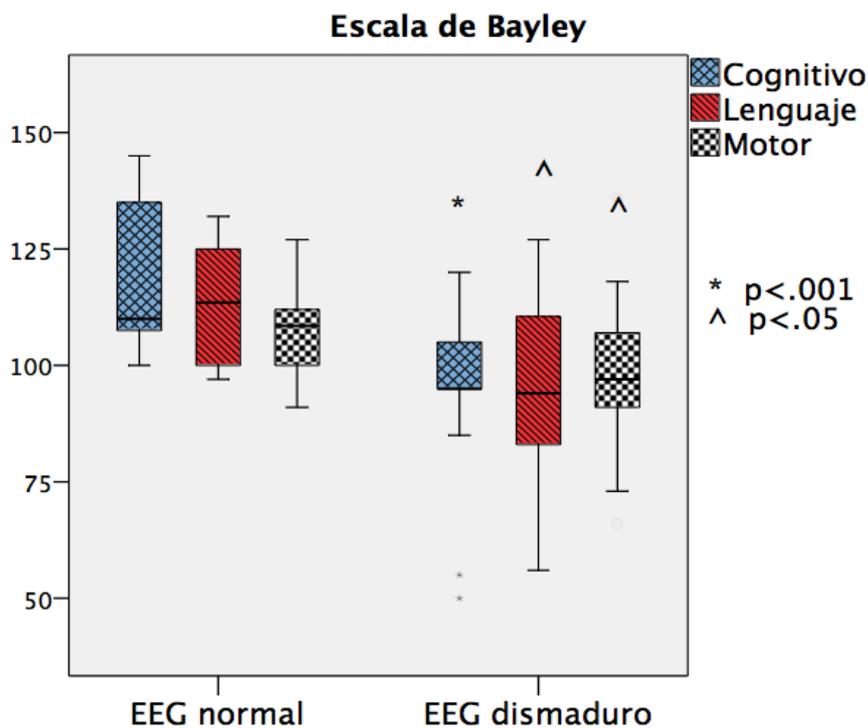


Figura 19. Diagrama de cajas reflejando los resultados del desarrollo en sus tres dominios asociados significativamente con el trazado EEG de fondo.

Si bien el IMC estaba significativamente asociado a variables EEG al nacer, no se encontró correlación significativa con los resultados del neurodesarrollo. Solamente al incluir los niños cuyas madres tenían un IMC > 21 se encontró una correlación positiva significativa con más bajas puntuaciones en el dominio motor de la escala Byleys-III. (Figura 20).

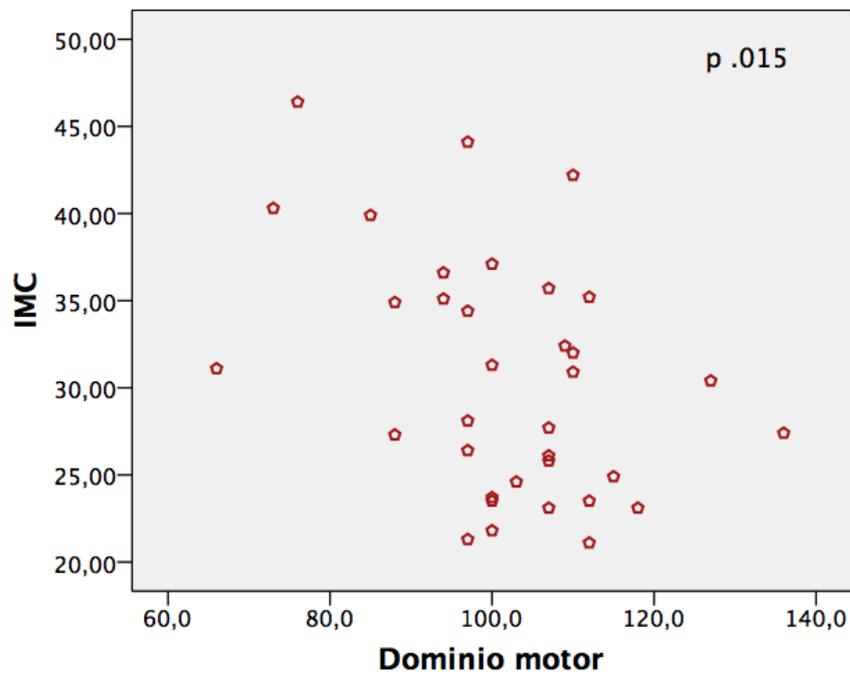


Figura 20. Diagrama de dispersión de puntos que muestra la correlación entre el IMC materno (si $IMC > 21$) y los resultados del dominio motor de la escala de Bayley-III (CC: $-0,407$; $P = 0,015$). CC= Coeficiente de correlación de Spearman.

4. Discusión

4.1 Análisis visual del trazado EEG de fondo

El EEG es una prueba de gran valor para estimar la severidad funcional del daño cerebral durante la fase aguda de una lesión del sistema nervioso central (SNC), tanto en niños prematuros como a término. El trazado EEG de fondo se correlaciona con resultados del neurodesarrollo, teniendo un alto valor pronóstico en cuanto a la aparición posterior de secuelas cognitivas y del desarrollo motor (31,32). Es importante también para el seguimiento de recién nacidos prematuros que hayan sufrido lesiones cerebrales agudas hipóxico-isquémicas o hemorrágicas, ya que muchos de ellos presentan anomalías en la actividad de fondo EEG, asociadas con mal pronóstico. Estas anomalías están caracterizadas por: 1) patrón EEG desorganizado y exceso de ondas agudas transitorias, asociadas con lesión cerebral aguda extensa y posterior parálisis cerebral, o 2) patrones dismaduros persistentes asociadas a lesiones cerebrales moderadas, y que se correlacionan con déficits cognitivos posteriores (33).

Pero, además muchos niños prematuros sin un episodio agudo claro de daño cerebral y sin lesiones detectadas en la época perinatal por neuroimagen presentan posteriormente patrones EEG dismaduros o desorganizados. Estas anomalías EEG se han relacionado no sólo con daño hipóxico-isquémico, sino también con trastornos metabólicos o nutricionales e infecciones secundarias, complicaciones frecuentes de la vida extrauterina de estos neonatos vulnerables. Muchos de estos niños presentan resultados desfavorables con anomalías neurológicas presentes a los 12 meses de edad (33).

En el presente trabajo, estudiamos a 36 neonatos a término sanos hijos de madre con diabetes gestacional, con embarazos controlados, en los que se descartaron otras posibles noxas de daño cerebral prenatal. Ningún de ellos tenía patología aguda o estaba críticamente enfermo. El propósito del presente estudio fue analizar parámetros específicos de madurez del EEG y/o lesión crónica del SNC y no clasificar la gravedad de una encefalopatía perinatal. Clasificamos el fondo del EEG en dos grados de madurez y encontramos que la mayoría de los bebés HMD estaban en el grupo dismaduro. Existe una amplia y rica bibliografía referida a patrones específicos de maduración EEG intra y extrauterina en prematuros y recién nacidos a término “sanos” y “enfermos” (17).

La diabetes fue aceptablemente controlada durante todo el embarazo en la mayoría de las pacientes diabéticas con cifras de HbA1c inferiores al 7% en los tres trimestres de

gestación, salvo algún momento puntual de algún caso aislado. Por ello, pensamos que no se encontró correlación alguna entre los niveles de HbA1c con las variables EEG ni con los resultados del desarrollo. A pesar de ese “buen control”, los HMD presentaron mayor porcentaje de patrones EEG inmaduros, y una cifra más alta de ondas agudas transitorias.

Los registros EEG se realizaron los primeros días de vida, y por tanto los hallazgos EEG deberían ser solo consecuencia de condiciones intrauterinas. Nuestros resultados muestran que estos neonatos HMD tienen mayor porcentaje de trazado EEG discontinuo y menor de trazado alternante durante todas las fases del sueño (activo, indeterminado o profundo). Se ha documentado en un trabajo previo un mayor porcentaje de sueño indeterminado y menos de sueño profundo en HMD a término comparado con Rns no-HMD (21). También se han referido diferencias en los estados de sueño entre RNs prematuros y a término a la misma edad postconcepcional que indican alteraciones madurativas en el desarrollo funcional neurofisiológico (19, 34). En nuestros niños los patrones de EEG de sueño de los HMD no son equivalentes a los RN sanos, lo que sugiere diferencias en la maduración funcional cerebral. Estas anomalías en el desarrollo de los estados de sueño son altamente significativas en las alteraciones en la actividad de fondo EEG en el mismo grupo de Rns HMD. Esto sugiere que las alteraciones de los patrones EEGs de sueño pueden ser algo más que resultado de la adaptación a condiciones intrauterinas desfavorables, pudiéndose interpretar como signos de anomalías en el desarrollo de la función cerebral.

En un trabajo precedente se encontró una correlación positiva entre cifras de HbA1c > 6 con un mayor porcentaje de cepillos delta en las salvas, si bien con ningún otro patrón de dismadurez EEG, ni con mayor porcentaje de sueño indeterminado, ni tampoco con ondas agudas pasajeras excesivas (21). En un trabajo precedente llevado a cabo en el periodo neonatal (35), los neonatos a término HMD presentaban una capacidad para la habituación más baja y una tasa de habituación más alta que los RNs de su grupo control. Esto se correlacionó significativamente con las cifras de HbA1c en la madre. La capacidad a la habituación se correlaciona con las características del desarrollo madurativo del circuito neurológico fetal (36). Sin embargo, en el presente trabajo, debido al buen control durante la gestación (HbA1c y peso materno) no pudimos encontrar correlación significativa alguna entre las cifras de la HbA1c (en ningún trimestre de la gestación) con ningún patrón EEG de dismadurez ni con mayor número de ondas agudas, ni con los resultados del desarrollo.

En el presente trabajo, todos los patrones EEGs de dismadurez incluyendo la amplitud de la onda delta y la cifra de ondas agudas/hora se presentaron más frecuentemente y de forma altamente significativa en los HMD que en el grupo de RNs sanos no-HMD. Y además se demostró con una correlación positiva significativa entre ellos. Muchos niños presentaban simultáneamente un exceso de cepillos delta y de trazado discontinuo con periodos intersalva hipoactivos alargados. El concepto de dismadurez ha sido analizado por distintos autores en grupos de RNs de riesgo. Trabajos previos han definido la dismadurez cuando se obtienen diferencias de dos o más semanas respecto a los patrones habituales a la misma edad concepcional. Holmes et al. (37) describieron en RNs prematuros con síndrome de distrés respiratorio patrones EEG dismaduros que resultaron transitorios, desapareciendo las anomalías EEG cuando se resolvió su estado clínico de enfermedad. En trabajos posteriores fueron descritos neonatos con enfermedad crónica pulmonar que presentaron patrones EEG dismaduros a la edad postconcepcional de término y que tuvieron alteraciones en el neurodesarrollo a los 3 años de edad (38,39). De la misma manera, Sher describió alteraciones en los patrones de sueño y elementos de dismadurez EEG en neonatos con enfermedad crónica pulmonar (40), y en un grupo de RNs asintomáticos con exposición prenatal a drogas (41). Actualmente, también se ha descrito retraso madurativo en los registros EEG asociados con pronóstico neurológico desfavorable en RNs prematuros con malnutrición y extremo bajo peso (33) sin otra causa aparente aguda o crónica de daño cerebral.

También en este trabajo analizamos patrones EEG propios de edades conceptuales madurativas de término o casi término, como la máxima amplitud delta. Encontramos amplitudes de ondas deltas en los cepillos delta significativamente más altas en los neonatos HMD con respecto a los sanos no-HMD ($p < 0.001$). La amplitud de la onda delta ha sido poco estudiada como parámetro EEG de maduración en RN a término. El patrón de cepillos delta se comienza a observar a las 28-29 semanas de EG, con ondas delta de gran amplitud (50-300 μV). Estas aparecen agrupadas en secuencias, alcanzando su máxima ocurrencia a las 32-34 semanas de EG, pero con una amplitud de 100-200 μV u desaparecen a las 36 semanas de EG (17). Su presencia en el trazado EEG de fondo de RN a término ha sido referido previamente en niños con crecimiento intrauterino restringido, asociado también a otros patrones EEG inmaduros (42). Su significativa correlación positiva con otras variables como número de ondas agudas/h ($p < 0.001$) podría sugerir además la existencia de una lesión crónica intrauterina.

El significado clínico de las ondas agudas transitorias en los registros EEG realizados a RNs a término también ha sido poco estudiado. En general se han relacionado con

actividad epileptiforme ictal o interictal en los niños con antecedentes de lesión cerebral o en los RNs prematuros a la edad postconcepcional de término (26,27). Sin embargo, no existen trabajos previos que hagan referencia a la incidencia y significado de ondas agudas pasajeras en neonatos a término sanos. En el presente trabajo nos hemos encontrado con un elevado número de ondas agudas en los HMD, en 15 de ellos existían un número superior a > 20 /hora en más de una área cerebral, sin embargo en los neonatos sanos sólo 4 de ellos excedían de 5/hora, siendo el máximo de 8/hora. Las ondas agudas frontales, occipitales y rolándicas han sido referidas en RNs prematuros como signo de lesión isquémica aguda o subaguda. Se ha referido una alta sensibilidad y especificidad a los 4-30 días, pero sólo después de una agresión aguda grave y extensa de la sustancia blanca cerebral, siendo menos sensible y específica de lesiones menos graves. A partir del mes de vida postnatal, tras la lesión aguda, estos elementos disminuyen y desaparecen (26,43). Las ondas agudas temporales positivas también se incrementan significativamente con lesiones cerebrales graves diagnosticadas por ecografía cerebral, son prominentes en la segunda semana de vida descendiendo a la 4ª, pero el descenso es lento llegando a presentarse en número significativo $> 10/h$ a la edad de término en neonatos de 31-32 semanas de edad gestacional con lesión cerebral grave (27). Se trataría más de una manifestación EEG crónica que subaguda. Aunque el objetivo del presente trabajo no es estudiar las ondas agudas en estos neonatos sanos, tampoco tenemos con quien referenciar los hallazgos clínicos del presente trabajo.

4.2 Neurodesarrollo

Los recién nacidos del presente estudio no fueron sometidos a pruebas de neuroimagen, sin embargo, la exploración neurológica de todos ellos fue normal. En general, los HMD tienen exploraciones físicas normales al nacer. Sin embargo desde el año de edad pueden presentar tests de desarrollo anormales (11,44,45), y además sufren a largo plazo trastornos del aprendizaje, retrasos del lenguaje, de la memoria de reconocimiento, etc. También se ha objetivado que los neonatos a término HMD presentan trazados EEG de fondo anormales al nacer (21,22). Sin embargo, estos trabajos no han intentado asociar los hallazgos del trazado EEG neonatal con los resultados del neurodesarrollo.

En concordancia con estos estudios previos, y a pesar de la muestra reducida de preescolares a los que pudimos evaluar su neurodesarrollo, nuestros resultados muestran que los preescolares HMD presentan puntuaciones significativamente más bajas en los cocientes de desarrollo cognitivo comparados con los niños no-HMD. Pero, que además, independientemente de la existencia de diabetes materna, ciertos patrones EEG y aquellos Trazados EEG considerados dismaduros también se asocian con

puntuaciones más bajas en todos los dominios del desarrollo evaluados por la escala de desarrollo Bayley-III. En RNs prematuros, el número excesivo de ondas agudas pasajeras se han relacionado con otros patrones EEG dismaduros o desorganizados implicando en ellos un pronóstico desfavorable (26). Algunos patrones de inmadurez del EEG, como la asimetría interhemisférica, en los recién nacidos PEG a término y en bebés prematuros con crecimiento intrauterino restringido se han asociado a riesgos en el desarrollo motor y del lenguaje (42,46). Muchos de nuestros HMD podemos decir que se encuentran en esta situación, y que podrían, por tanto, sufrir las mismas alteraciones del desarrollo ya descritas en niños escolares y preescolares con retraso del crecimiento intrauterino.

En el presente trabajo, independientemente de la diabetes materna, también encontramos una correlación significativa entre el IMC y no con la ganancia de peso durante el embarazo, con puntuación significativamente más baja en el dominio del desarrollo del lenguaje. El impacto de la obesidad materna y el aumento de peso durante el embarazo sobre el neurodesarrollo del niño ha sido evaluado en un metanálisis reciente, que incluyó 32 estudios, donde IMC maternos más altos aumentaron el riesgo de retraso en el desarrollo, emocional y problemas de conducta en niños preescolares y escolares (47). Sin embargo, otro estudio no identificó asociación alguna entre el IMC antes del embarazo y neurodesarrollo en niños de 4 años (48). De ahí que se haya sugerido que una buena calidad dietética y mayor consumo de pescado durante el embarazo podría beneficiar el desarrollo del lenguaje de los niños HMD (49). En nuestro trabajo, la ganancia ponderal durante el embarazo fue adecuada, incluso significativamente inferior en madres no diabéticas con respecto a las gestantes diabéticas. Ello sugiere que es el IMC preconcepcional unida a la diabetes gestacional quien influyó en estos resultados. Como estos hallazgos no son completamente consistentes, se necesitan más investigaciones para establecer hasta qué punto las condiciones metabólicas maternas pueden afectar el neurodesarrollo del niño.

Aunque encontramos diferencias estadísticas en las puntuaciones de desarrollo entre los niños HMD y no-HMD, excepto dos niños con trastorno del espectro autista, todos los restantes de nuestro estudio, incluidos aquellos con EEG normal, obtuvieron puntuaciones de desarrollo dentro de los límites considerados normales. Por lo tanto, cualquier intervención del neurodesarrollo sería cuestionable. Sin embargo, la diabetes gestacional y la obesidad son problemas frecuentes y crecientes. Varios estudios se han llevado a cabo para prevenir o minimizar el impacto de la gestante diabética sobre sus descendientes sin resultados concluyentes. Una revisión sistemática en niños PEG

concluyó que “se necesita con urgencia un ensayo diseñado para evaluar el impacto de la intervención en estos niños PEG a término para mejorar el resultado” y que “una intervención capaz de mejorar las puntuaciones del desarrollo neurológico de 0,3 SD a 0,15 SD sería clínicamente significativa y tendría un gran impacto en salud pública” (50). Esto sería igualmente aplicable a los HMD, y aunque el monitoreo de video-EEG, en sí mismo, no es una intervención que mejorará los puntajes de desarrollo, los patrones de EEG inmaduros al nacer (particularmente la asimetría) podrían potencialmente ayudar a identificar a los recién nacidos HMD con mayor riesgo y poder indicar una intervención precoz en su desarrollo.

4.3 Limitaciones

Tamaño de la muestra de niños con evaluación del neurodesarrollo. Debido a la pandemia del Covid-19, varios niños cumplían los 2-3 años en esas fechas. Probablemente este hecho ha condicionado mucho los resultados obtenidos sin encontrar asociaciones significativas de las puntuaciones obtenidas con el test de Bayleys-III con algunas variables demográficas y EEG. En consecuencia, es necesario evaluar muchos de estos niños a edades superiores a los 4 años mediante el test WISC-IV y completar en el futuro el presente estudio.

Existe una gran variabilidad en la definición de las variables EEG neonatales. Excepto en discontinuidad, las variables EEG analizadas en nuestro estudio se ajusta a lo avalado por la American Clinical Sociedad de Neurofisiología (ACNS). Para considerar discontinuidad anormal en un trazado EEG, la mayoría de los autores, incluido ACNS (51) aceptan una duración del intervalo intersalva >2 s con amplitud tan baja como 25 μ V en la discontinuidad del patrón EEG alternante. Sin embargo, cuando se evalúan rangos de normalidad en el marco de madurez EEG, esta definición es demasiado restrictiva. Por ello, otros investigadores han utilizado una amplitud ≤ 30 μ V para definir el patrón discontinuo (29,52,53).

5. Conclusiones

1. Los recién nacidos a término HMD presentan patrones de dismadurez en el trazado EEG de fondo.
2. Los recién nacidos a término HMD presentan un mayor número de ondas agudas pasajeras respecto a los recién nacidos sanos no HMD.
3. Los HMD presentan puntuaciones más bajas en el desarrollo cognitivo a la edad de 2-3 años en la escala Bayleys-III con respecto a los niños no-HMD.
4. El IMC se correlacionó significativamente patrones EEGs dismaduros.
5. Patrones EEGs dismaduros se correlacionan con puntuaciones más bajas en los dominios del desarrollo cognitivo, lenguaje y motor.
6. Estos hallazgos solo pueden ser consecuencia de la condición intrauterina desfavorable generada por la diabetes materna.

6. ¿Qué he aprendido durante este TFG?

En primer lugar, he adquirido conocimientos neuropsiquiátricos. Mis tutores, además de otros profesionales acreditados, me han formado y capacitado para la realización de la escala de Bayley III, que consiste en la evaluación del neurodesarrollo de niños en la infancia temprana. He sido capaz de obtener puntuaciones en las subescalas cognitiva, motora y del lenguaje, determinando tanto la puntuación compuesta como percentilada en las distintas áreas.

Por otra parte, he sido entrenada en la lectura de los patrones EEG básicos de la etapa neonatal para distinguir, por ejemplo, los patrones de sueño y los parámetros de maduración.

Gracias a este estudio, he tenido la oportunidad de adentrarme en el campo de la investigación científica. He conocido cómo se debe seleccionar a los pacientes, recoger la información, analizarla e interpretar los resultados, eligiendo así el diseño que más se adapte a nuestros recursos y menos problemas de validez presente. También me he dado cuenta de la importancia del trabajo en equipo en la práctica médica, y he conocido a grandes profesionales que me han guiado y ayudado en este camino, a quienes siempre les estaré muy agradecida.

Bibliografía

- 1.- Dabelea D, Snell-Bergeron JK, Hartsfield CL, et al. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care* 2005; 28: 579–584.
2. Goldenberg, R., McClure, E., Harrison, M., & Miodovnik, M. (2016). Diabetes during pregnancy in low- and middle-income countries. *American Journal of Perinatology*, 33(13), 1227–1235. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584152>
- 3.- Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., ... Makaroff, L. E. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 128, 40–50. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>
4. Chu, S. Y., Callaghan, W. M., Kim, S. Y., Schmid, C. H., Lau, J., England, L. J., & Dietz, P. M. (2007). Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 30(8), 2070–2076. <https://doi.org/10.2337/dc06-2559a>
5. Flegal, K. M., Carroll, M. D., Ogden, C. L., & Curtin, L. R. (2010). Prevalence and trends in 214 obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*, 303(3), 235. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.2014>
6. Fisher, S. C., Kim, S. Y., Sharma, A. J., Rochat, R., & Morrow, B. (2013). Is obesity still increasing among pregnant women? Prepregnancy obesity trends in 20 states, 2003-2009. *Preventive Medicine*, 56(6), 372–378. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2013.02.015>
7. Sesma HW, Georgieff MK. The effect of adverse intrauterine and newborn environments on cognitive development: the experiences of premature delivery and diabetes during pregnancy. *Dev Psychopathol* 2003; 15: 991–1015.
8. Kainer, F., Prechtel, H. F., Engele, H., & Einspieler, C. (1997). Assessment of the quality of general movements in fetuses and infants of women with type-I diabetes mellitus. *Early Human Development Dev*, 50(1), 13–25. [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(97\)00089-3](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(97)00089-3)
9. Gonzalez-Gonzalez, N. L., Medina, V., Padron, E., Domenech, E., Diaz Gomez, N. M., Armas, H., & Bartha, J. L. (2009). Fetal and neonatal habituation in infants of

diabetic mothers. *The Journal of Pediatrics*, 154(4), 492–497.

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.10.020>

10. deRegnier R-A, Nelson CA, Thomas K, Wewerka S, Georgieff MK.

Electrophysiologic evaluation of auditory discrimination and memory in healthy newborn infants and infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 2000; 137: 777-84.

11. Cai, S., Qiu, A., Broekman, B. F. P., Wong, E. Q., Gluckman, P. D., Godfrey, K. M., ... GUSTO study group. (2016). The influence of gestational diabetes on neurodevelopment of children in the first two years of life: A prospective study. *PLoS One*, 11(9), e0162113. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162113>

12. Ginette Dionne, Michel Boivin, Jean R. Séguin, Daniel Pérusse, Richard E.

Tremblay. Gestational Diabetes Hinders Language Development in offspring. *Pediatrics* 2008; 122; e1073-e1079.

13.- Brinciotti M, Napoli A, Mittica A, Bitterman O, Matricardi M. Cortical Evoked Potentials in Children of Diabetic Mothers. *Exp Diabetes Res* 2011; 2011: doi: 10.1155/2011/640535

14.- Brinciotti M, Matricardi M, Colatrella A, Torcia F, Fallucca F, Napoli A. Visual evoked potentials in infants of diabetic mothers: Relations to clinical and metabolic status during pregnancy and delivery. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 563–568.

15.- Taricco E, Radaelli T, Rossi G, Nobile de Santis MS, Bulfamante GP, Avagliano L, Cetin I. Effects of gestational diabetes on fetal oxygen and glucose levels in vivo. *BJOG*. 2009;116:1729-35.

16.- deRegnier R, Long JD, Georgieff MK, Nelson CA. Using Event-Related Potentials to Study Perinatal Nutrition and Brain Development in Infants of Diabetic Mothers. *Dev Neuropsychol* 2007; 31: 379–396.

17.- André M, Lamblin M-D, d'Allest AM, Curzi-Dascalova L, Moussalli-Salefranque F, Nguyen The Tich S, Vecchierini-Blineau M-F, et al. Electroencephalography in premature and fullterm infants. Developmental features and glossary. *Clin Neurophysiol* 2010; 40: 59-124.

18.- Biagioni E, Frisone MF, Laroche S, Kapetanakis BA, Ricci D, Adeyi-Obe M, et al. Maturation of cerebral electrical activity and development of cortical folding in young very preterm infants. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 53–9.

- 19.- Castro Conde JR, Rodríguez de Hoyos AL, Doménech Martínez E, González Campo C, Méndez Pérez A, Hernández Borges A. Influence of Extrauterine Life on Ontogenic EEG parameters in preterm newborns with and without major ultrasound brain lesions. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 2796-2809.
- 20.- Selton D, André M, Debrulle C, Deforge H, Fresson J, Hascoet J_M. EEG at 6 weeks of life in very premature neonates. *Clin Neurophysiol* 2010; 121: 818–822
21. Castro Conde JR, González González NL, González Barrios D, González Campo C, Suárez Hernández Y, Sosa Comino E. Video-EEG recordings in full-term neonates of diabetic mothers: observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013 Nov;98(6):F493-8. doi: 10.1136/archdischild-2013-304283.
22. Léveillé P, Hamela M, Ardilouzeb J-L et al. Pilot study of EEG in neonates born to mothers with gestational diabetes mellitus. *Int J Dev Neurosci* 2018;66:37-44. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2018.01.003
23. Amiel-Tison C. Update of the Amiel-Tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *Pediatr Neurol* 2002; 27: 196–212.
24. Dubowitz L, and Dubowitz V. The Neurological Assessment of Preterm and Full-term Newborn Infants. *Clinics in Developmental Medicine*, N° 79. Spastic International Medical Publications. Lippincott, Philadelphia, 1981.
- 25.- Curzi-Dascalova L, Figueroa JM, Eiselt M. Sleep state organisation in premature infants of less than 35 weeks gestational age. *Pediatr Res* 1993; 34: 624–628.
- 26.- Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Maruyama K, Kubota T, Suzuki M, et al.. Abnormal sharp transients on electroencephalograms in preterm infants with periventricular leukomalacia. *J Pediatr.* 2003; 143: 26-30.
- 27.- Castro Conde JR, Martínez ED, Campo CG, Pérez AM, McLean ML. Positive temporal sharp waves in preterm infants with and without brain ultrasound lesions. *Clin Neurophysiol.* 2004; 115: 2479-88.
- 28.- Cukier F, Andre M, Monod N, Dreyfus-Brisac C. Apport de l'EEG au diagnostic des hémorragies intraventriculaires du prématuré. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1972; 2: 318-322.

29. Castro Conde, J. R. et al. Visual and quantitative EEG analysis in healthy term neonates within the first 6h and the third day of birth. *Pediatr. Neurol.* 77, 54–60 (2017).
30. Castro Conde, J. R. et al. EEG findings and outcomes of continuous video-EEG monitoring started prior to initiation of seizure treatment in the perinatal stroke. *Early Hum. Dev.* 120, 1–9 (2018).
- 31.- Watanabe K, Hayakawa F, Okumura A. Neonatal EEG: a powerful tool in the assessment of brain damage in preterm infants. *Brain Dev* 1999; 21: 361-372.
- 32.- Doménech Martínez E, Castro Conde JR, Lorenzo CR, Méndez Pérez A, González-Azpeitia G. Prognostic value of the electroencephalogram in hypoxic ischemic encephalopathy. *An Esp Pediatr.* 1993; 38: 517-23.
- 33.-Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Watanabe K. Developmental outcome and types of chronic-stage EEG abnormalities in preterm infants. *Dev Med Chil Neurol* 2002; 44: 729-34.
- 34.- Scher MS, Jones BL, Steppe DA, Cork DL, Seltman HJ, Banks DL. Functional brain maturation in neonates as measured by EEG-sleep analyses. *Clin Neurophysiol* 2003;114: 875-882
- 35.- Gonzalez-Gonzalez NL, Medina V, Padron E, Domenech E, Diaz Gomez NM, Armas H, et al. Fetal and Neonatal Habituation in Infants of Diabetic Mothers. *J Pediatr* 2009; 154: 492-497.
- 36.-Morokuma S, Fukushima K, Kkawai N, Tomonaga M, Satoh S, Nakano H. Fetal habituation correlates with functional brain development. *Behav Brain Res* 2004; 153: 459-63.
- 37.- Holmes DL, Logan WJ, Kirkpatrick BV, Meyer EC. Central nervous system maturation in the stressed premature. *Ann Neurol* 1979; 6: 518-22.
- 38.- Tharp BR, Scher MS, Clancy RR. Serial EEGs in normal and abnormal infants with birth weights less than 1200 grams – a prospective study with long term follow-up. *Neuropediatrics* 1989; 20: 815-819.
- 39.- Hahn JS, Tharp BR. The dysmature EEG pattern in infants with bronchopulmonary dysplasia and its prognostic implications. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990; 76: 106-113.

- 40.- Scher MS, Richardson GA, Salerno DG, Day NL, Guthrie RD. Sleep architecture and continuity measures in neonates with chronic lung disease. *Sleep* 1992;15:195-201.
- 41.- Okumura A, Hayakawa M, Oshiro M, Hayakawa F, Shimizu T, Watanabe K. Nutritional state, maturational delay on electroencephalogram, and developmental outcome in extremely low birth weight infants. *Brain Dev* 2010; 32: 613-8.
42. Castro Conde JR, González Campo C, González González NL, Reyes Millán B, González Barrios D, Jiménez Sosa A, Quintero Fuentes I. Assessment of neonatal EEG background and neurodevelopment in full-term small for their gestational age infants. *Pediatr Res.* 2020 Jul;88(1):91-99. doi: 10.1038/s41390-019-0693-0
43. Kidokoro H, Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Maruyama K, Kubota T, et al. Chronologic changes in neonatal EEG findings in periventricular leukomalacia. *Pediatrics.* 2009 ; 124: e468-e675.
44. DeBoer, T., Wewerka, S., Bauer, P. J., Georgieff, M. K. & Nelson, C. A. Explicit memory performance in infants of diabetic mothers at 1 year of age. *Dev. Med Child Neurol.* 47, 525–531 (2005).
45. Dionne, G., Boivin, M., Séguin, J. R., Pérusse, D. & Tremblay, R. E. Gestational diabetes hinders language development in offspring. *Pediatrics* 122, 1073 (2008)
46. Yerushalmy-Feler, A. et al. Electroencephalographic characteristics in preterm infants born with intrauterine growth restriction. *J. Pediatr.* 164, 756 –61. (2014).
47. Sanchez, C. E. et al. Maternal pre-pregnancy obesity and child neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Obes. Rev.* 19, 464–484 (2018).
48. Krzeczowski, J. E. et al. Neurodevelopment in 3–4-year-old children exposed to maternal hyperglycemia or adiposity in utero. *Early Hum. Dev.* 125, 8–16 (2018).
49. Saros L, Lind A, Setänen S, Tertti K, Koivuniemi E, Ahtola A, Haataja L, Shivappa N, Hébert JR, Vahlberg T, Laitinen K. Maternal obesity, gestational diabetes mellitus, and diet in association with neurodevelopment of 2-year-old children. *Pediatr Res.* 2023 Jan 3. doi: 10.1038/s41390-022-02455-4.
50. Arcangeli, T., Thilaganathan, B., Hooper, R., Khan, K. S. & Bhide, A. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 40, 267–275 (2012).

51. Tsuchida, T. N. et al. American Clinical Neurophysiology Society standardized EEG terminology and categorization 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 (2013).
52. Victor, S., Appleton, R. E., Beirne, M., Marson, A. G. & Weindling, A. M. Spectral analysis of electroencephalography in premature newborn infants: normal ranges. *Pediatr. Res.* 57, 336–341 (2005).
53. Biagioni, E. et al. Background EEG activity in preterm infants: correlation of outcome with selected maturational features. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 91, 154–162 (1994).

Conformidad para la presentación de la memoria y defensa

José Ramón Castro Conde y Candelaria González Campo, autorizamos bajo nuestro consentimiento a la publicación del TFG en la SEDE electrónica de la Universidad de La Laguna, cuyo título es “*Hijos de madre diabética: hallazgos electroencefalográficos neonatales y neuerodesarrollo a medio plazo*” que ha sido elaborado bajo nuestra supervisión y tutela por la alumna **Silvia García González**.

Asimismo, damos nuestro consentimiento para ser presentado y evaluado por el tribunal designado para tal fin.

Para que conste, firmo el presente certificado
en La Laguna a 22 de mayo de 2023

José Ramón Castro Conde, Profesor Titular

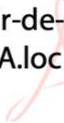
CASTRO CONDE
JOSE RAMON -
42157728Q



Digitally signed by CASTRO
CONDE JOSE RAMON -
42157728Q
Date: 2023.05.23 00:31:08
+01'00'

Candelaria González Campo, Profesora asociada

MacBook-Air-de-
CANDELARIA.loc
al



Firmado digitalmente por
MacBook-Air-de-
CANDELARIA.local
Fecha: 2023.05.22
22:29:10 +01'00'

Dictamen favorable para la realización del estudio



El estudio de investigación titulado: “**Relación entre los cambios epigenéticos placentarios y las alteraciones neurológicas en los hijos de madres diabéticas**”, con código **CHUC_2018_17**, del que es Investigador Principal la Dra. **NIEVES LUISA GONZALEZ GONZALEZ**, y Co-Investigador Principal el Dr. **RAMON CASTRO CONDE**, ha sido evaluado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) en su sesión del **18/12/2018**, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo con los objetivos del estudio.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos y el consentimiento informado, **versión de 28 de noviembre de 2018**, es adecuado.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por todo ello, el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) emite dictamen **FAVORABLE** para la realización de este estudio en el Hospital Universitario de Canarias.

Secretaría Técnica del CEIm
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

Este documento ha sido firmado electrónicamente por:	
CONSUELO MARIA RODRIGUEZ JIMENEZ - F.E.A. FARMACOLOGIA CLINICA	Fecha: 20/12/2018 - 15:48:19
En la dirección https://sede.gobcan.es/sede/verifica_doc puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de documento electrónico siguiente: 0X8dt23DyWRCLZKYgPiaaQTyxDTN7j85p	 
El presente documento ha sido descargado el 21/12/2018 - 09:49:44	

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Código de protocolo del promotor: **CHUC_2018_17**

Promotor: **Dra. NIEVES LUISA GONZALEZ GONZALEZ**

Título: **“Relación entre los cambios epigenéticos placentarios y las alteraciones neurológicas en los hijos de madres diabéticas”.**

El Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife), en su reunión de fecha **28/03/2019 Acta 05/2019 Ordinaria** ha evaluado la propuesta del Promotor relativa a la **Enmienda Relevante nº1, Protocolo y Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado, de 11 de marzo de 2019.**

Documentos modificados:

- *Protocolo, versión 2, de 21 de marzo de 2019*
- *Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado, versión 3, de 21 de marzo de 2019*

Por tanto, este CEIm emite dictamen **FAVORABLE**, para la realización de dicho PI Biomédica en el siguiente centro:

- Hospital Universitario de Canarias – **Dra. NIEVES LUISA GONZALEZ GONZALEZ**

Dichos cambios no afectan a la seguridad del estudio, ni entran en conflicto con las Normas de Buena Práctica Clínica.

Secretaría Técnica del CEIm
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias



CÓDIGO: **CHUC_2018_17**

VERSIÓN: **2, de 21 de marzo de 2019**

Hoja de Información al Paciente y CI: **versión 3, de 21 de marzo de 2019**

TÍTULO: **“Relación entre los cambios epigenéticos placentarios y las alteraciones neurológicas en los hijos de madres diabéticas”.**

Dra. CONSUELO MARIA RODRIGUEZ JIMENEZ, SECRETARIA TÉCNICA DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DEL COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE CANARIAS (PROVINCIA DE SANTA CRUZ DE TENERIFE),

CERTIFICA:

1º.- En la reunión celebrada el día **28/03/2019**, se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º.- El CEIm del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife), tanto en su composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC (ICH E6 (R2))

3º.- La composición actual del CEIm del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) es la siguiente:

Presidencia:

MARIA DEL MAR GARCIA SAIZ (Jefa de Servicio de Farmacología Clínica del CHUC)

Vicepresidencia:

- EMILIO J. SANZ ÁLVAREZ (FEA del Servicio Farmacología Clínica del CHUC)

- JOSE NORBERTO BATISTA LOPEZ (Jefe de Servicio de Oncología Médica del CHUC)

Secretaria técnica:

CONSUELO M. RODRIGUEZ JIMENEZ (Médico Adjunto Servicio Farmacología Clínica del CHUC)

Vocales:

- NURIA RUIZ LAVILLA (Subdirección Médica del HUNSC)

- M^a ISABEL CABRERA ACOSTA (Enfermera asistencial del HUNSC)

- EDUARDO PUERTA DEL CASTILLO (Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria en AP)

- MANUEL CASTILLO PADRÓS (Facultativo especialista de Área de la Unidad Cuidados Paliativos del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria)

- J. ARÍSTIDES DE LEÓN GIL (Farmacéutico Adjunto del CHUNSC - Farmacia Hospitalaria)

- M^a CRISTO RODRÍGUEZ PÉREZ (Medico Adjunto de la Unidad de Investigación del HUNSC)

- FRANCISCO MARTÍNEZ BUGALLO (Facultativo Especialista de Área del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria)

- M^a CARMEN ARROYO LOPEZ (Supervisora General Enfermería de Unidades Intensivos y Semi Intensivos del CHUC)

- IVAN FERRAZ AMARO (Subdirección Médica del Hospital Universitario de Canarias)

- M^a CARMEN GONZALEZ ARTILES (Abogada-Jefa de Servicio Régimen General, Registro y Documentación)

- TIRSO VIRGOS ALLER (Farmacéutico Adjunto del CHUC - Farmacia Hospitalaria)

- GLORIA JULIA NAZCO CASARIEGO (Jefa de Servicio de Farmacia Hospitalaria del CHUC)

- JUAN LUIS GOMEZ SIRVENT (Jefe de Sección de Medicina Interna del CHUC - Infecciosas)

- ROSALIA PEREZ HERNANDEZ (Medico Adjunto Servicio de Neonatología del CHUC)

- JOSE NICOLAS BOADA JUAREZ (Asesor Externo al CHUC - Farmacología Clínica)

- ALMUDENA PARACHE MORALES (Responsable de Proyectos Europeos y Contratos de Investigación Clínica de la Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS))

- EDUARDO FERNANDEZ QUINTANA (Miembro ajeno al CHUC. Técnico del Centro de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias)

- RAQUEL GOMEZ DELGADO (Miembro de la Asociación Española contra el Cáncer)

- LAURA OTON NIETO (Miembro de la Asociación Española contra el Cáncer)

Ni el Investigador Principal (Dra. NIEVES LUISA GONZALEZ GONZALEZ) ni los colaboradores de este estudio, han participado en la evaluación ni en el dictamen de su propio protocolo.

D. RICARDO CERRUDO HERNANDEZ, DIRECTOR MEDICO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS, visto el Dictamen Favorable del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm),

CERTIFICA:

Que conoce la propuesta realizada por el promotor: **Dra. NIEVES LUISA GONZALEZ GONZALEZ** para que sea realizado en este Centro el PI Biomédica con código del protocolo del Promotor: **CHUC_2018_17** y titulado: **Relación entre los cambios epigenéticos placentarios y las alteraciones neurológicas en los hijos de madres diabéticas**. Será realizado en este Centro por la Dra. **NIEVES LUISA GONZALEZ GONZALEZ**, como investigador principal.

Que conoce los términos en los que se va a realizar el PI Biomédica y acepta la realización en este Centro.

Y para que así conste firmo el presente certificado en La Laguna.

Este documento ha sido firmado electrónicamente por:	
RICARDO CRISTINO CERRUDO HERNANDEZ - DIRECTOR MEDICO ATENCION ESPECIALIZADA	Fecha: 18/02/2019 - 08:03:18
En la dirección https://sede.gobcan.es/sede/verifica_doc puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de documento electrónico siguiente: 0BKdRV13VEdT5mxrtErwns6vxf1sfTMfU	 
El presente documento ha sido descargado el 18/02/2019 - 09:58:26	