

Departamento de Obstetricia y Ginecología.
Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna.

Evaluación neurofisiológica
de recién nacidos hijos de
madre diabética.
Análisis visual.

Memoria que presenta la Licenciada Doña Elena Sosa Comino,
para acceder al grado de "Doctora en Medicina y Cirugía"

(Marzo de 2014)

Certificado de aprobación de los directores

Prof. Dra. NIEVES LUISA GONZÁLEZ GONZÁLEZ, profesora titular de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna.

CERTIFICA:

Que Doña Elena Sosa Comino, licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado **“EVALUACIÓN NEUROFISIOLÓGICA DE LOS RNs HIJOS DE MADRE DIABÉTICA”**, y que éste reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral.

En La Laguna, a 22 de marzo de 2014

Fdo. Prof. Dra. Nieves Luisa González González

Prof. Dr. RAMÓN CASTRO CONDE, profesor titular de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna.

CERTIFICA:

Que Doña Elena Sosa Comino, licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado **“EVALUACIÓN NEUROFISIOLÓGICA DE LOS RNs HIJOS DE MADRE DIABÉTICA”**, y que éste reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral.

En La Laguna, a 22 de marzo de 2014

Fdo. Prof. Dr. Ramón Castro Conde

Agradecimientos

Mil gracias a mis directores Ramón y Nieves, y a las personas que han participado en este trabajo y me han prestado toda su ayuda (sobre todo a Laly y a Desi). Gracias Nieves, por confiar en mí desde hace años, animarme siempre, y tener tanta paciencia.

Gracias Javier, por inspirarme y motivarme, y por estar siempre “a tu manera”. Y gracias Yaiza, mi compañera y mi amiga, por compartir conmigo los inicios de este trabajo; empezamos juntas, seguimos juntas y estaremos siempre juntas...

Este trabajo se lo dedico a mi familia, sobre todo a mis padres, por hacer siempre todo para que yo lograra mis sueños y mis metas. Y por último, yo no sería ginecóloga si no fuera por tí... gracias papá.

Índice

- Introducción y justificación del trabajo	8
- Objetivos	14
- Material y método	16
- Pacientes	17
- Metodología	19
- Registros EEG	19
- Análisis visual y recopilación de datos	22
- Diferenciación del estado de sueño	
- Análisis visual EEG	
- Método estadístico	27
- Resultados	28
- Discusión	47
- Conclusiones	53
- Bibliografía	55

INTRODUCCIÓN y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Del 2 al 14 % de los recién nacidos (RNs) son producto de embarazos con diabetes gestacional, y esta cifra está actualmente en incremento¹. Aunque la mayoría de los niños de madre diabética son asintomáticos en el momento del nacimiento, e incluso parecen desarrollarse con normalidad², la diabetes durante el embarazo puede estar asociada con una alta tasa de anomalías congénitas, trastornos del crecimiento intrauterino y, a menudo, con anomalías del neurocomportamiento postnatal. Se observa a menudo una madurez cerebral retrasada en los hijos de madre diabética, en comparación con los RNs sanos. Varios estudios han demostrado en estos niños cocientes de inteligencia más bajos^{3,4}, cocientes de desarrollo verbal disminuidos^{5,6,7}, y una tasa más alta de incidencia de retraso del lenguaje⁴, de sus funciones motoras finas y gruesas, y de inatención e hiperactividad, puesta de manifiesto en diversos test y cuestionarios^{8,9}. Todos estos efectos parecen estar correlacionados negativamente con el grado de control de la glucemia materna¹⁰. Sin embargo, "un buen control metabólico materno", resultado de una estrecha monitorización materna de los niveles de glucemia con cifras de hemoglobina glicosilada (HbA1c) inferiores al 5% hasta el momento del parto, es insuficiente para asegurar una oxigenación y un estado metabólico normal en fetos con madres afectas de diabetes gestacional⁶.

Sin embargo, por que muchos de estos estudios han sido efectuados con tamaños muestrales pequeños, realizados en periodos ya fuera de la época neonatal, y con fallos en el control de las variables confundentes, sigue siendo difícil valorar el impacto de la diabetes gestacional en el neurodesarrollo.

Con la mejor planificación y tratamiento intensivo de la diabetes gestacional 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 recién nacidos. Típicamente, el deterioro de la función cognitiva es diagnosticado en la edad escolar o, a lo sumo, preescolar.

El diagnóstico precoz de anomalías cognitivas específicas podría capacitar el desarrollo de programas de intervención precoz orientados a mejorar los resultados.

Los hijos de madre diabética experimentan niveles de glucemia altos o fluctuantes durante la gestación, que causa a su vez otras alteraciones metabólicas en la gestación y en el periodo neonatal, como es la deficiencia de hierro, que puede tener efecto directo sobre la síntesis de neurotransmisores^{11,12}.

Las estructuras cerebrales son muy vulnerables en esta etapa de la vida. En modelos animales, recién nacidos de ratas diabéticas presentaban lesiones estructurales en el hipocampo y deterioro de la memoria de reconocimiento¹³.

Las evaluaciones neurofisiológicas llevadas a cabo hasta el momento en RNs humanos hijos de madre diabética han sido potenciales evocados visuales, y potenciales auditivos evocados relacionados con eventos encaminados a evaluar el proceso cognitivo, tales como la atención, memoria y lenguaje.

En los últimos años, los estudios neurofisiológicos, de comportamiento, y de neuroimagen sofisticada han revelado que, aunque el proceso cognitivo en cortas edades es muy rudimentario, hay evidencia de memoria y del proceso del lenguaje en niños sanos desde el momento del nacimiento^{14,15}.

Se han documentado déficits en la memoria de reconocimiento desde el nacimiento utilizando potenciales evocados relacionados con eventos^{16,17}.

Los hijos de madre diabética presentan otras anomalías del desarrollo no solo aplicables a trastornos en la memoria de reconocimiento. Algunas de ellas, como trastornos de atención y la hiperactividad, los trastornos en las funciones motoras gruesa y fina, pueden ser comunes a otras noxas como podría ser la prematuridad, o la hipoxia-isquemia.

Un estudio realizado en el Hospital Universitario de Canarias¹⁸ observó que los fetos y recién nacidos hijos de madre diabética pregestacional (HMDP) tienen dificultad para habituarse ante estímulos vibroacústicos reiterados en comparación con los fetos y recién nacidos procedentes de gestaciones fisiológicas, independientemente de la edad gestacional a la que se realice el estudio que se inició en la semana 34. Estos resultados están a favor de la

existencia de un retraso en la madurez cerebral que supone a su vez una dificultad en la capacidad de memorización y aprendizaje en el periodo prenatal en los fetos de madres con diabetes pregestacional. También se comprobó que los niveles de hemoglobina glicosilada materna registrados en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación se relacionaban con la capacidad y con la tasa de habituación neonatal de los HDMP. Estos resultados indican que el ambiente glucémico en el que crecen estos fetos influye en su capacidad de habituación y aprendizaje, demostrándose la existencia de alteraciones en el desarrollo de la función neurológica de los hijos de madres afectas de diabetes pregestacional, y que éstas están relacionadas con el grado de control metabólico materno alcanzado durante el embarazo.

El electroencefalograma (EEG) representa un procedimiento no invasivo útil para el examen de la función y maduración del sistema nervioso central (SNC) en recién nacidos, y nos suministra una gran cantidad de información acerca del estado de salud del paciente. Es frecuentemente suplementado con las medidas de otras señales biológicas conjuntamente con la señal EEG. Esta técnica de estudio se denominada polisomnografía (PSG). En niños debe incluir señales de EEG, electromiograma (EMG), electrocardiograma (ECG), electrooculograma (EOG), y de respiración o pneumograma (PNG).

El EEG neonatal puede ser valorado cualitativa y cuantitativamente.

El análisis EEG cualitativo es utilizado principalmente con fines clínicos, está basado en la interpretación visual de la señal EEG y describe signos del trazado de fondo tales como la amplitud, frecuencia, continuidad del EEG y ciclos sueño-vigilia. El pronóstico a largo plazo y las decisiones de tratamiento en el periodo neonatal de la encefalopatía isquémico-hipóxica (EIH) están basados en el análisis EEG cualitativo.

El sueño en el recién nacido difiere significativamente del sueño del niño y del adulto, particularmente en la arquitectura del sueño, continuidad, eventos fásicos, y patrones EEGs. En el neonato se distinguen tres estados de sueño: 1) sueño activo (SA) o de movimientos oculares rápidos (MOR), 2) sueño profundo o de no movimientos oculares rápidos (NMOR), y 3) sueño indeterminado. Por medio de la PSG pueden ser claramente diferenciados estos

tres estados de sueño y es uno de los métodos más importantes para el estudio de la maduración del SNC neonatal¹⁹.

Los patrones EEGs de fondo de los niños pretérmino (desde las 24 hasta las 40 semanas de edad gestacional) han sido descritos por varios investigadores^{18,20,21} con el fin de establecer unos criterios estándar del desarrollo del EEG en el periodo neonatal. Se observan cambios drásticos en las primeras semanas o meses de la vida de los niños prematuros, permitiendo a clínicos experimentados que se pueda estimar la edad concepcional (EC) con diferencias de hasta una semana. Los patrones EEGs característicos que identifican al gran prétemino inician su desaparición con el incremento de la maduración. Los cambios en la actividad eléctrica cerebral son paralelos a los cambios en la estructura cerebral²².

Sin embargo, en otras ocasiones se observan patrones EEGs dismaduros, es decir trazados EEGs retrasados para la EC del neonato. Esto podría en muchos casos deberse a una verdadera encefalopatía, muchas veces no detectada por neuroimagen¹⁸, o a condiciones desfavorables intra o extrauterinas que puedan representar un ligero pero persistente insulto cerebral que a la larga ocasiona un daño cerebral. Este daño cerebral irreversible se ha podido comprobar en los niños pretérmino con broncodisplasia, los cuales presentan estos patrones EEGs inmaduros para su EC²³. También se ha podido comprobar que cuando las condiciones de vida extrauterina desfavorables, tales como múltiples estímulos negativos como excesivo ruido, luz, ventilación mecánica, sondas nasogástricas, catéteres venosos, etc, son mejorados con la aplicación de los cuidados centrados en el desarrollo y en la familia en las unidades neonatales, y también mejora significativamente el desarrollo cerebral²⁴.

La información existente sobre las características del desarrollo neurológico perinatal de los HMD es muy escasa, probablemente por las dificultades técnicas que conlleva la realización de este tipo de estudio durante la vida intrauterina y en la etapa neonatal precoz. Hemos encontrado solamente dos trabajos del año 69, en los que se estudia el desarrollo neurológico de los HMD mediante electroencefalografía (EEG) convencional^{25,26}. Los autores encontraron patrones EEG de sueño y conductas más inmaduras en los HMD. Estos patrones EEG inmaduros se observan en neonatos sanos sin una clara etiología. En ocasiones, tales patrones pueden deberse a condiciones intrauterinas adversas, como malnutrición, que constituyan un suave pero persistente daño cerebral²⁷. Los niños prematuros con patrones

EEG inmaduros persistentes a la edad concepcional (EC) de término muestran significativamente un CI global y verbal más bajo que aquellos sin tales patrones²⁸.

En lo que respecta a nuestro conocimiento, no hay trabajos que hagan referencia al estudio neurofisiológico con vídeo-EEG convencional en el periodo neonatal inmediato. Todo ello teniendo en cuenta que las anomalías neurofisiológicas detectadas en ese momento no estarían influidas por condicionantes postnatales. Estudios neurofisiológicos dirigidos en este sentido podrían darnos un diagnóstico precoz de la funcionalidad global del estado de madurez del desarrollo cerebral, así como de su conectividad. En el caso hipotético de disfuncionalidad neurofisiológica, como podrían ser retrasos madurativos significativos, o que puedan implicar pronóstico desfavorable deberían ser tomados en consideración de cara a medidas de atención temprana de estos niños.

Por tanto, la información existente hasta ahora sobre el desarrollo neurológico del HMD pregestacional es escasa y muchos de los trabajos se han realizado utilizando pruebas subjetivas, como la capacidad para establecer estados de comportamiento estables o la habilidad para aprender y habituarse. Más escasas son todavía las pruebas objetivas.

La posibilidad de utilizar registros video-EEGs prolongados en el periodo neonatal abre un campo de investigación inexplorado y la posibilidad de obtener una valiosa y fácilmente reproducible información objetiva del estado neurológico de estos niños.

OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Los hijos de madre diabética pregestacional (HMDP) presentan alteraciones del desarrollo neurológico objetivables en el periodo neonatal inmediato.

OBJETIVOS

a.- Evaluar la posible influencia de la diabetes materna previa al embarazo en el desarrollo cerebral del recién nacido (RN) mediante el análisis visual del EEG obtenido en el periodo neonatal inmediato

b.- Evaluar si existe relación entre los patrones EEG observados en el hijo de madre diabética y el grado de control glucémico materno conseguido

MATERIAL Y MÉTODO

◆ PACIENTES

Entre enero del 2010 y enero del 2012 se les propuso a todas las madres con diabetes pregestacional asistidas durante su embarazo en el Hospital Universitario de Canarias, y cuya gestación finalizó con el nacimiento de niño a término participar en un estudio de maduración neurológica de sus hijos realizado mediante EEG neonatal. A todas ellas se les facilitó una hoja de consentimiento informado (documento adjunto) explicándoles las características de la prueba y la posibilidad de estar presentes durante la realización de la misma. En cada caso en el que se obtuvo la aceptación de la madre para que su hijo fuese incluido en el estudio se procedió a solicitar la participación en el mismo de un recién nacido control, seleccionando en la misma sala de partos al recién nacido a término cuyo parto había sido asistido con inmediata anterioridad o posterioridad al del problema. Todas las madres con diabetes pregestacional que cumplían los criterios establecidos aceptaron participar en el estudio (N = 23 RNs HMD). Fue necesario solicitar autorización a un total de 31 madres para constituir un grupo control de igual número (N = 23), ya que 8 mujeres no aceptaron la inclusión en el mismo de sus hijos.

Los **criterios de inclusión** para ambos grupo fueron: edad gestacional (EG) > 37 semanas, gestación única, presentación cefálica, peso fetal estimado por ecografía mayor del percentil 10 y líquido amniótico normal, no necesidades de reanimación en la sala de partos, Test de Apgar > 7 a los 5 minutos, y pH de cordón umbilical normal (>7.1).

Los **criterios de exclusión** para ambos grupos fueron: índice de masa corporal < de 20 o > 30 al inicio de la gestación, patología crónica materna distinta de la diabetes (epilepsia, asma moderada /grave, etc.), patología obstétrica asociada (hipertensión, metrorragias, amenaza de parto prematuro, etc.), hábitos tóxicos maternos (tabaco, alcohol, otras drogas), peso al nacimiento < 2.5 Kg, hipoglucemia neonatal severa, malformaciones congénitas o anomalías cromosómicas, y por último, ingreso en la unidad neonatal para cuidados especiales. La hipoglucemia neonatal severa se definió como niveles de glucosa en sangre menores de 40 mg/dL.

Características maternas:

Se valoró la edad, peso, talla, IMC y paridad de la totalidad de la muestra. En el grupo de madres con diabetes pregestacional se consideró el tipo de diabetes, los años de evolución de la diabetes, si se realizó consulta preconcepcional, el tipo de insulina utilizado, y la utilización de bomba de insulina. Y para valorar el grado de control metabólico alcanzado, se estudiaron los niveles medios de hemoglobina glicosilada detectados en sangre en el I, II y III trimestre de gestación. Ninguna de las pacientes incluidas en el estudio presentaba hipertensión crónica ni pérdida de función renal previas al embarazo.

Características de los recién nacidos:

Se valoró el tipo de anestesia si fue utilizada, la modalidad de parto, la edad gestacional, el sexo, el peso y el percentil de peso, el valor del test de Apgar al minuto y a los 5 minutos, y el pH en arteria umbilical de todos los RNs. En los HMD se cuantificaron los niveles de glucemia en sangre, y, como ya se dijo, la hipoglucemia neonatal severa se definió como niveles de glucosa en sangre menores de 40 mg/dL.

Todos los RNs fueron sometidos a un examen neurológico estandarizado, utilizando la valoración de Amiel-Tisson²⁹ en el segundo o tercer día de vida. Sólo los RNs con un examen neurológico normal fueron incluidos en el presente trabajo. La EG fue calculada por la fecha de la última regla materna y confirmada por la ecografía prenatal en el primer trimestre.

◆ METODOLOGÍA

El presente estudio sigue los principios éticos de la declaración de Helsinki y tiene la plena aprobación del Comité Ético Clínico de nuestro hospital.

1. Registros EEG

A todos los niños se les practicaron registros Vídeo-EEG antes del momento de su alta de la unidad neonatal, entre las 48-72 horas de vida, durante un periodo ≥ 90 minutos, con el fin de obtener al menos un ciclo de sueño-vigilia completo.

Se utilizó un electroencefalógrafo digital portátil (XLTEK 2568 de Bristol Circle), incorporándole el software XLDB Versión 6.0.0 Build 632 para registros vídeo-EEG de larga duración. Se efectuaron varios montajes de acuerdo con el sistema 10/20 internacional adaptado para neonatos. El registro incluía además 5 canales poligráficos: 2 para movimientos oculares, 1 para la actividad del mentón, 1 para los movimientos torácicos, y 1 para el electrocardiograma (*figuras 1 y 2*).

La impedancia se mantuvo $< 10 \Omega$. Utilizamos cascos de diferentes tamaños, aplicando gel conductor a los electrodos (electro-gel; Electro-cap International).

La actividad EEG que no podía definirse como patrón normal o anormal se identificaba como artefacto y se excluía del análisis. Todos los registros fueron evaluados por dos neonatólogos con experiencia en EEG que desconocían el grupo de RNs (sanos o HMD) al que pertenecían los registros. Sólo se tenían en cuenta los hallazgos EEG cuando ambos investigadores estaban de acuerdo.



Figura 1.- Electroencefalógrafo digital portátil (XLTEK 2568 de Bristol Circle)



Figura 2.- RN durante el estudio; se muestra la colocación de los electrodos de registro poligráfico

2. Análisis visual y recopilación de datos

2.1. Diferenciación del estado de sueño

Los estados de sueño activo, tranquilo e indeterminado fueron establecidos por la concordancia de la motilidad corporal, movimientos oculares y el patrón cardio-respiratorio observados en el registro vídeo-poligráfico. Los tres estados de sueño fueron definidos siguiendo recomendaciones previas^{30,31}. Se define como estado de sueño indeterminado o transicional aquel que no cumple las características de sueño activo o profundo, y que se mantiene en ese estado ≥ 3 minutos.

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

Estado	Ojos	Movimientos Corporales	Movimientos 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

2.2. Análisis visual EEG (figuras 3 y 4)

2.2.1. Parámetros de maduración EEG valorados

- **Patrón discontinuo**: salvas de actividad EEG con amplitud > 50 microvoltios (μV), 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.
- **Intervalo de inactividad o hipoactividad intersalva (IBI)**: definidos como periodos con actividad EEG $< 30\mu\text{V}$ en todos los canales. Solamente tabulamos estos intervalos cuando la duración excede de 1 segundo. Se midió la duración máxima del intervalo intersalva.
- **Asincronía**: definida como la diferencia interhemisférica del inicio de la salva ≥ 1.5 seg. Registramos el porcentaje de salvas asíncronas presentes en el total de sueño tranquilo.
- **Asimetría**: definida como la diferencia de voltaje interhemisférica $> 50\%$. Registramos el porcentaje de salvas con asimetría.
- **Cepillos delta**: definidos como ondas de 500-1500 mseg de duración con una amplitud de 50-250 μV con actividad rápida sobreañadida (8-20 Hz con amplitud $> 20\mu\text{V}$), generalmente en la parte ascendente de la onda lenta. Medimos el porcentaje de salvas con cepillos delta.

2.2.2 Patrones EEG específicos para la EG de término

- **Encoches frontales:** ondas agudas frontales bifásicas con deflexión inicial negativa seguida por una deflexión positiva que es más ancha y de mayor amplitud. Su amplitud oscila entre 50-200 μV y su duración de 0,5-0,75 seg. Determinamos el número total de encoches frontales por hora cuando eran sincronos en áreas frontales de ambos hemisferios.
- **Actividad alpha/theta rolándica (A/TRA):** salvas de ondas alpha o theta de corta duración (< 5 seg) localizados en áreas rolándicas. Registramos el número total por hora de sueño.

2.2.3 Ondas agudas pasajeras (OAP)

Se definieron, según publicaciones previas^{32,33,34}, de acuerdo a su localización; 1) ondas agudas frontales (polaridad positiva con amplitud > 100 μV y duración < 500 msec)¹³, 2) ondas agudas temporales positivas (amplitud > 50 μV con una duración > 70 y < 400 msec con una superficie de polaridad predominantemente positiva)¹⁴; 3) ondas agudas rolándicas positivas (amplitud > 100 μV de polaridad positiva y duración < 500 msec)¹⁵, y 4) ondas agudas occipitales (polaridad negativa con amplitud > 150 μV)¹⁴. Sólo consideramos OAP a aquellas claramente diferenciadas de la actividad de fondo y libre de artefactos. Contabilizamos el número total de ondas agudas pasajeras por hora.

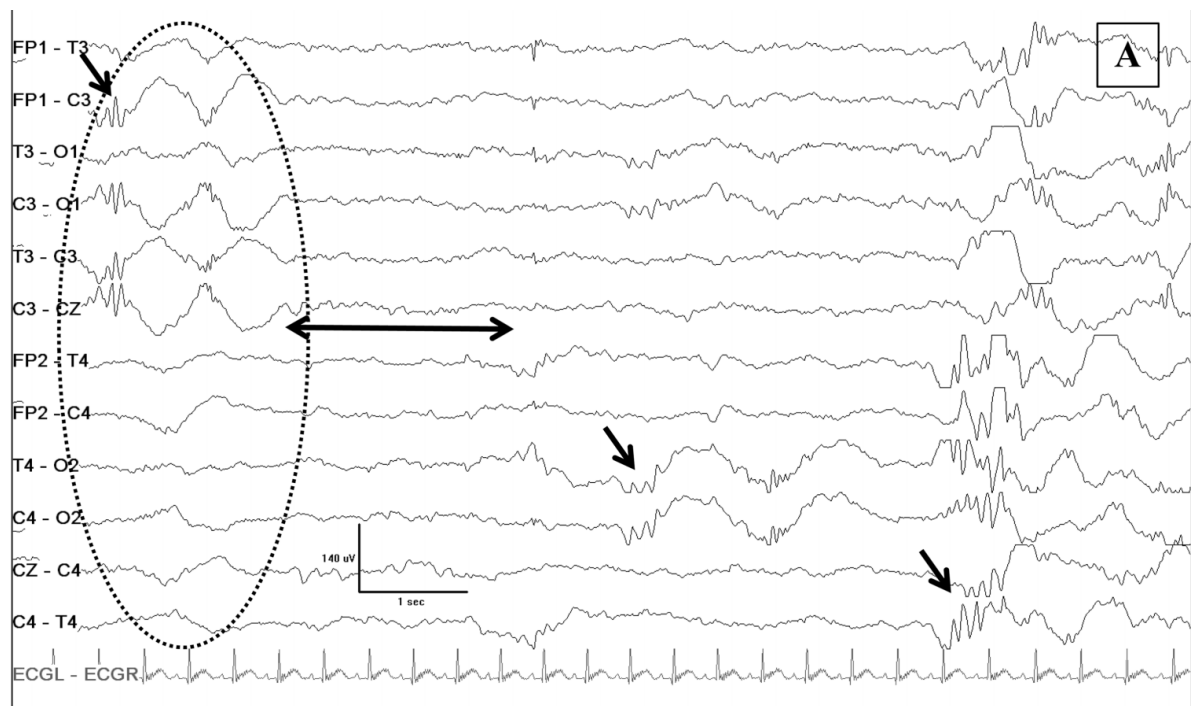


Figura 3.- Trazado EEG discontinuo durante el sueño tranquilo en un RN HMD. En él se puede observar un segmento de hipoactividad con amplitud $< 30 \mu\text{V}$ en todos los canales de registro EEG (flecha con dos cabezas), asimetría (dentro del óvalo, los primeros 6 canales corresponden al hemisferio derecho, y los siguientes 6 canales corresponden al hemisferio izquierdo), y cepillos delta (flechas inclinadas)

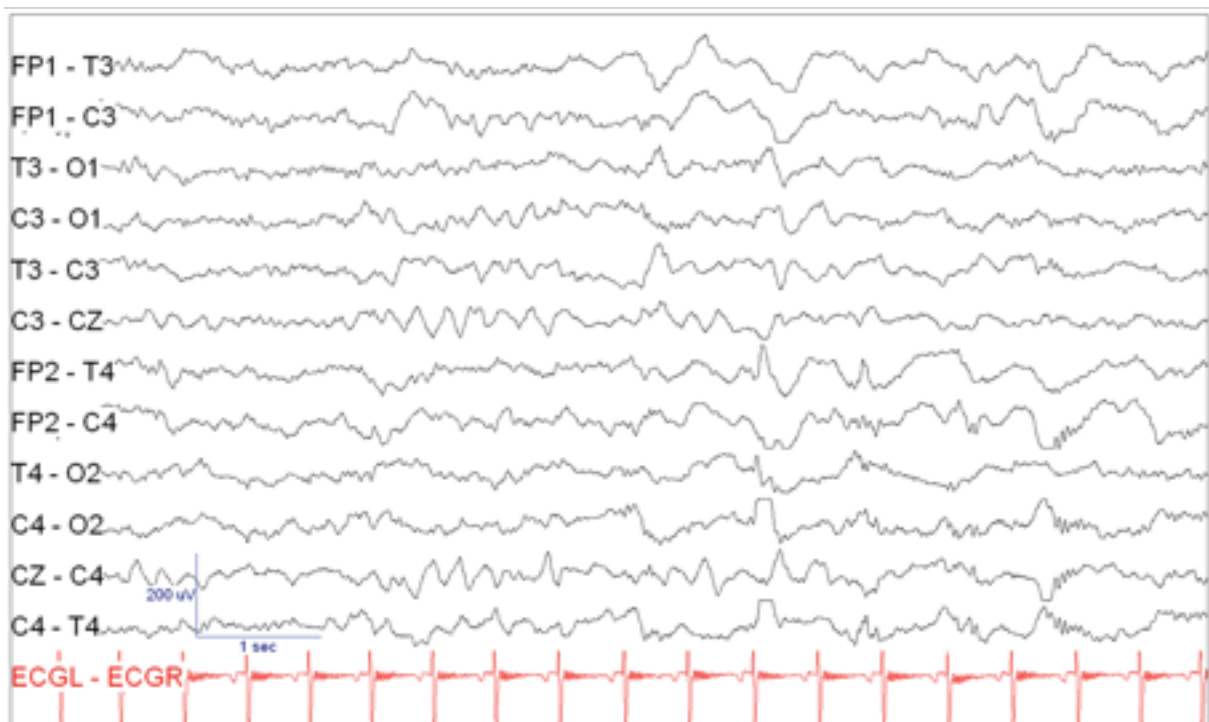


Figura 4.- Patrón continuo de alto voltaje en un RN sano no HMD durante sueño tranquilo. El él observamos actividad alfa/theta rolándica (flechas inclinadas), encoches frontales (flechas verticales) y largas ondas lentas con actividad rápida sobrepuesta o cepillos delta (flechas anchas verticales)

3. Método estadístico

Los resultados de este estudio de cohortes se expresan en medias y desviaciones estándar. Las comparaciones entre pares de grupos de variables continuas se llevaron a cabo con el test de Mann-Whitney. Las correlaciones entre variables continuas se realizaron con el test de Spearman (two-sided). No se identificaron factores de confusión. Cuando se presentaron comparaciones múltiples se añadió la corrección de Bonferroni (α/k , donde α es 0,05 y k el número del test).

Los HMD fueron categorizados usando un punto de corte para la HbA1c $\geq 6\%$. Para comparar las variables EEG entre los dos grupos (valores mayores o inferiores a 6%) se utilizó el test de Mann-Whitney. Se consideró significativo todo valor de $p < 0.05$. Todos los análisis estadísticos se hicieron con SPSS v.17.0 (Chicago, Illinois, USA).

RESULTADOS

Las características maternas y los datos perinatales correspondientes al grupo de HMD y a los controles se muestran en la tabla 2.

Todas las madres tuvieron niveles de HbA1c < 7%, excepto cuatro. Dos de estas cuatro madres consiguieron descender los niveles en el segundo y tercer trimestre. A pesar de que la ganancia ponderal durante el embarazo fue similar en ambos grupos, 16 madres diabéticas tenían un IMC alto (> 25) al comienzo del embarazo frente a sólo 5 en el grupo de madres no diabéticas.

Tabla 2.- Datos maternos y peso al nacer de los recién nacidos. Los resultados se expresan como medias y desviaciones estándar

	Neonatos sanos n = 22	Hijos de madre diabética(HMD) n=23	p
1° trimestre		6.8 ± 2.75	
HbA1c 2° trimestre		6.3 ± 2.03	
3° trimestre		6.4 ± 1.37	
Peso al nacer (gr)	3220 ± 336	3628 ± 597	0.014
IMC	21.9 ± 3.9	23.5 ± 4.3	0.08
Incremento de peso de la madre durante el embarazo (kg)	13 ± 4.7	12 ± 4.5	0.31
Parto por cesárea	5	7	n.s.
Parto por fórceps	3	3	n.s.

La *figura 5* muestra los resultados comparativos de las variables EEG. El porcentaje de discontinuidad del total del registro EEG de sueño fue 0,6 % (rango 0-11) en grupo control y 2,5 % (rango 0-32) en HMD ($p = 0.044$). Cinco controles tuvieron trazado discontinuo en algún momento frente a 13 en el grupo de HMD. La duración máxima del IBI en segundos fue de 0,0 (rango 0-1.8) en controles, frente a 0,3 (rango 0-5.9) en HMD ($p = 0.017$). El porcentaje de asincronía del total del registro EEG de sueño fue del 4% (rango 0-14) en controles, frente al 5,7% (rango 0-18) en HMD ($p = 0.068$). El porcentaje de asimetría fue de 2,8% (rango 0-11) en controles, frente al 4,8 % (rango 0-17) en HMD ($p = 0.467$).

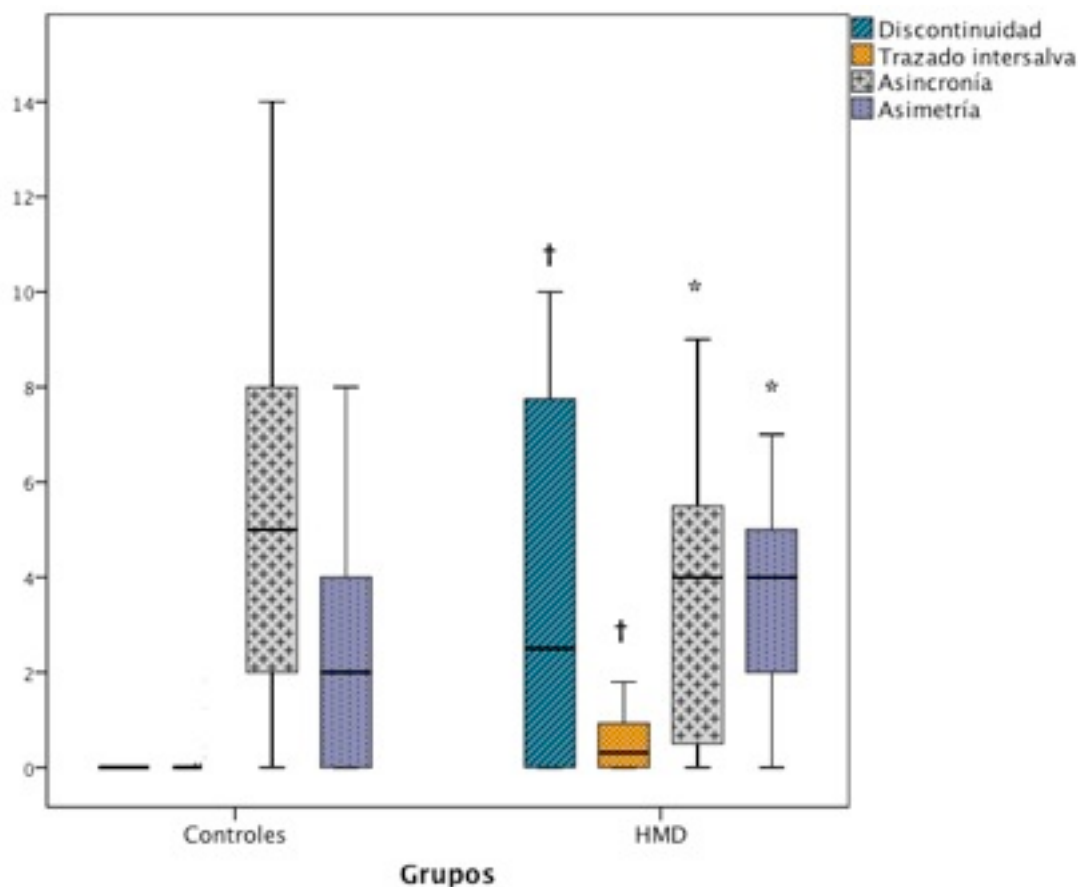


Figura 5.- Diagrama de cajas que muestra los resultados comparativos de las variables EEG (Porcentaje de discontinuidad, máxima duración del intervalo intersalva-IBI, y porcentaje de salvas con asimetría y asincronía) entre los controles y los hijos de madre diabética (HMD).
* = NS; † = $P < 0.05$; ‡ = $P < 0.01$

La *figura 6* muestra los resultados comparativos de los porcentajes de sueño indeterminado, número de OAP por hora, y porcentaje de salvas con cepillos delta entre los controles y los HMD. El porcentaje de sueño indeterminado fue del 25% (rango 0-72) en controles, frente al 57% (rango 20-78) en HMD ($p < 0.001$). El porcentaje de cepillos delta en las salvas fue del 3% (rango 0 - 25) en controles, y del 6% (rango 0 - 54) en HMD ($p = 0.024$). No se registraron cepillos delta en ningún momento en 4 de los HMD y en 6 de los controles. El número de OAP por hora fue de 5 (rango 0-8) en controles, frente a 25 (rango 1-49) en HMD ($p < 0.001$). El número de OAP temporales fue de 3 (rango 0-13) en controles, frente a 16 (rango 3-46) en HMD ($p < 0.001$); el número de OAP rolándicas fue de 2 (rango 0-6) en controles, frente a 7 (0-2) en HMD ($p < 0.001$); el número de OAP frontales y occipitales fue menor de 3 (rango 0-10) en ambos grupos, sin significación estadística. Se encontraron OAP excesivas (>5 /hora) en algún área cerebral en todos los recién nacidos, excepto en 1 HMD y 3 controles.

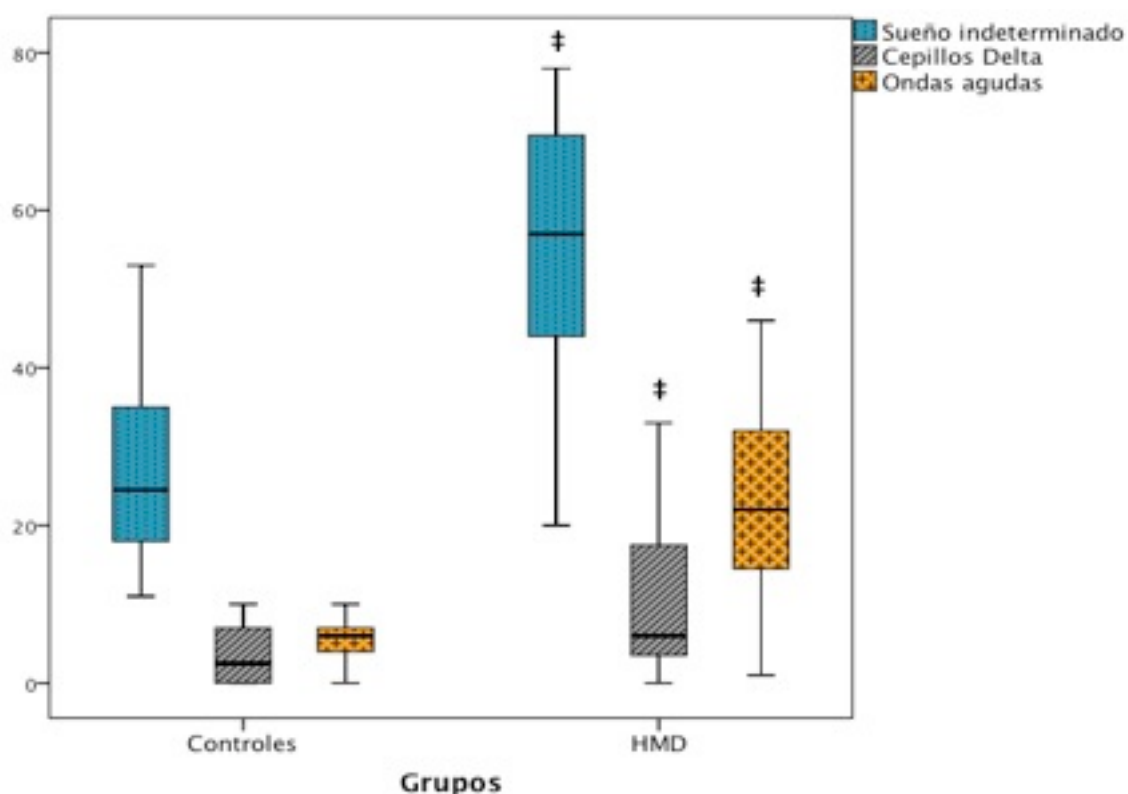


Figura 6.- Diagrama de cajas que muestra los resultados comparativos de las variables EEG (Porcentaje de sueño indeterminado con respecto al sueño total, número de ondas agudas pasajeras (OAP) por hora, y porcentaje de salvas con cepillos delta) entre los controles y los hijos de madre diabética (HMD).

* = NS; † = $P < 0.05$; ‡ = $P < 0.01$

La *figura 7* muestra los resultados comparativos entre porcentaje de sueño tranquilo y trazado alternante, el número de encoches frontales, y el número de salvas con A/TRA por hora entre los dos grupos. El porcentaje de trazado alternante durante el sueño tranquilo fue de 37 (rango 0-79) en controles, frente a 20 (rango 0-53) en HMD ($p < 0.001$). Sólo uno de los HMD no presentó trazado alternante en ningún momento. La duración del trazado alternante fue superior al 50% del tiempo de sueño total en sólo uno de los HMD, frente a 6 en el grupo control. El número de encoches frontales por hora fue de 35 (rango 5-87) en controles, frente a 7 (rango 7-40) en HMD ($p < 0.001$). Todos los recién nacidos presentaron encoches frontales menos un HMD. El número de salvas con A/TRA por hora fue de 9 (rango 0-76) en controles, frente a 3 (rango 0-21) en HMD ($p < 0.001$). La A/TRA fue registrada en 15 HMD y en 21 de los 22 controles.

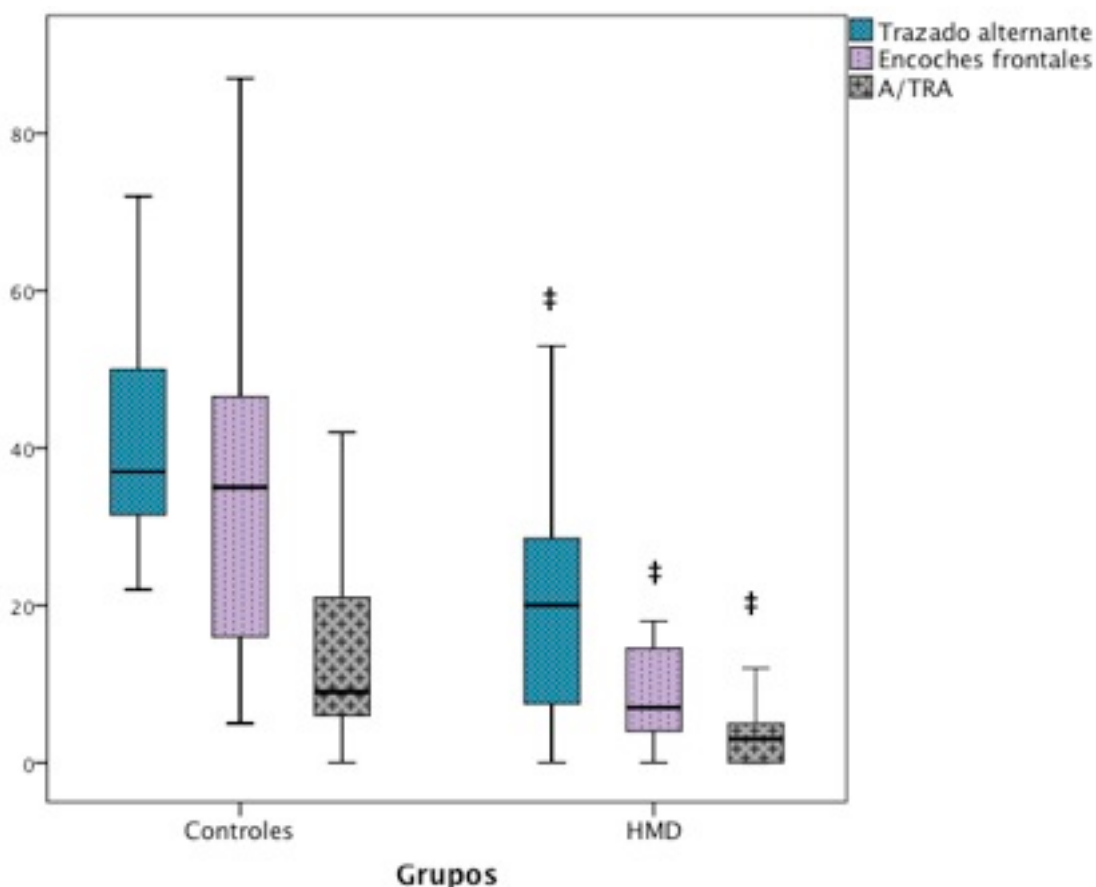


Figure 7.- Diagrama de cajas que muestra los resultados comparativos de las variables EEG (Porcentaje de sueño tranquilo con trazado alternante, número de encoches frontales, y salvas de actividad alpha/theta rolándica (A/TRA) por hora) entre los controles y los hijos de madre diabética (HMD).

* = NS; † = $P < 0.05$; ‡ = $P < 0.01$

Los resultados del análisis de las correlaciones entre variables EEGs y no EEGs continuas con el test de Spearman están reflejados en las *tablas 3 y 4*. Y las gráficas obtenidas con significación estadística entre dos variables EEGs continuas están expuestas a continuación, en las *figuras 8, 9, y 10*.

	HbA1c 1°	HbA1c 2°	HbA1c 3°	IMC	Discontinuidad	Intervalo Intersalva	Discontin. Máxima.	Asincronía	Cepillos Delta	Sueño indeterm.	Asimetría
HbA1c 1° C.Co Sig.	1,000 .	,879** ,000	,812** ,000	,062 ,796	,338 ,146	,325 ,163	,196 ,407	-,099 ,679	,620** ,004	,278 ,235	-,058 ,808
HbA1c 2° C.Co Sig.	,879** ,000	1,000 .	,863** ,000	-,025 ,915	,284 ,212	,303 ,182	,195 ,398	-,162 ,482	,678** ,001	,075 ,747	-,057 ,806
HbA1c 3° C.Co Sig.	,812** ,000	,863** ,000	1,000 .	,113 ,626	,243 ,289	,268 ,241	,242 ,291	-,170 ,462	,440* ,046	,186 ,419	,097 ,677
IMC C.Co Sig.	,062 ,796	-,025 ,915	,113 ,626	1,000 .	-,015 ,923	-,013 ,934	-,004 ,978	-,175 ,261	,098 ,534	,420** ,005	,031 ,844
Discontinui. C.Co Sig.	,338 ,146	,284 ,212	,243 ,289	-,015 ,923	1,000 .	,976** ,000	,959** ,000	,063 ,685	,200 ,193	,070 ,650	,262 ,086
I. Intersalva C.C C.Co Sig.	,325 ,163	,303 ,182	,268 ,241	-,013 ,934	,976** ,000	1,000 .	,966** ,000	,057 ,712	,250 ,102	,107 ,488	,243 ,112
Discont. max C.Co Sig.	,196 ,407	,195 ,398	,242 ,291	-,004 ,978	,959** ,000	,966** ,000	1,000 .	,048 ,758	,174 ,258	,100 ,517	,270 ,076
Asincronía C.Co Sig.	-,099 ,679	-,162 ,482	-,170 ,462	-,175 ,261	,063 ,685	,057 ,712	,048 ,758	1,000 .	-,066 ,671	-,256 ,093	,133 ,390
Cepillos Delta C.Co Sig.	,620** ,004	,678** ,001	,440* ,046	,098 ,534	,200 ,193	,250 ,102	,174 ,258	-,066 ,671	1,000 .	,137 ,375	-,014 ,929
Sueño indet. C.Co Sig.	,278 ,235	,075 ,747	,186 ,419	,420** ,005	,070 ,650	,107 ,488	,100 ,517	-,256 ,093	,137 ,375	1,000 .	,034 ,828
Asimetría C.Co Sig.	-,058 ,808	-,057 ,806	,097 ,677	,031 ,844	,262 ,086	,243 ,112	,270 ,076	,133 ,390	-,014 ,929	,034 ,828	1,000 .

Tabla 3.- Correlaciones bivariadas mediante la Rho de Spearman entre las variables no EEGs y de maduración EEG

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

	Discontin.	Intervalo intersalva	Discontin. máxima	Asincronía	Cepillos Delta	Sueño indeterm.	Asimetría	Trazado Alternante	Encoches	Alfa/Theta	Ondas Agudas
Discontinuidad CCo Significación	1,000	,976** ,000	,959** ,000	,063 ,685	,200 ,193	,070 ,650	,262 ,086	,007 ,965	-,271 ,083	,136 ,389	,155 ,366
Inter.Intersalva CCo Significación	,976** ,000	1,000	,966** ,000	,057 ,712	,250 ,102	,107 ,488	,243 ,112	-,017 ,914	-,336* ,029	,066 ,678	,222 ,194
Discontin. Máx CCo Significación	,959** ,000	,966** ,000	1,000	,048 ,758	,174 ,258	,100 ,517	,270 ,076	,043 ,783	-,372* ,015	,114 ,471	,163 ,341
Asincronía CCo Significación	,063 ,685	,057 ,712	,048 ,758	1,000	-,066 ,671	-,256 ,093	,133 ,390	,155 ,314	-,097 ,542	,075 ,638	,229 ,179
Cepillos Delta CCo Significación	,200 ,193	,250 ,102	,174 ,258	-,066 ,671	1,000	,137 ,375	-,014 ,929	-,129 ,403	-,163 ,302	-,366* ,017	,230 ,177
Sueño indeterm. CCo Significación	,070 ,650	,107 ,488	,100 ,517	-,256 ,093	,137 ,375	1,000	,034 ,828	-,709** ,000	-,148 ,351	-,325* ,036	,388* ,019
Asimetría CCo Significación	,262 ,086	,243 ,112	,270 ,076	,133 ,390	-,014 ,929	,034 ,828	1,000	,032 ,839	-,405** ,008	-,155 ,327	,282 ,096
Trazado Alter CCo Significación	,007 ,965	-,017 ,914	,043 ,783	,155 ,314	-,129 ,403	-,709** ,000	,032 ,839	1,000	,116 ,465	,491** ,001	-,437** ,008
Encoches CCo Significación	-,271 ,083	-,336* ,029	-,372* ,015	-,097 ,542	-,163 ,302	-,148 ,351	-,405** ,008	,116 ,465	1,000	,510** ,001	-,466** ,004
Alfa/theta CCo Significación	,136 ,389	,066 ,678	,114 ,471	,075 ,638	-,366* ,017	-,325* ,036	-,155 ,327	,491** ,001	,510** ,001	1,000	-,463** ,004
Ondas agudas CCo Significación	,155 ,366	,222 ,194	,163 ,341	,229 ,179	,230 ,177	,388* ,019	,282 ,096	-,437** ,008	-,466** ,004	-,463** ,004	1,000

Tabla 4.- Correlaciones bivariadas mediante la Rho de Spearman entre variables de maduración EEG, incluyendo ondas agudas pasajeras

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

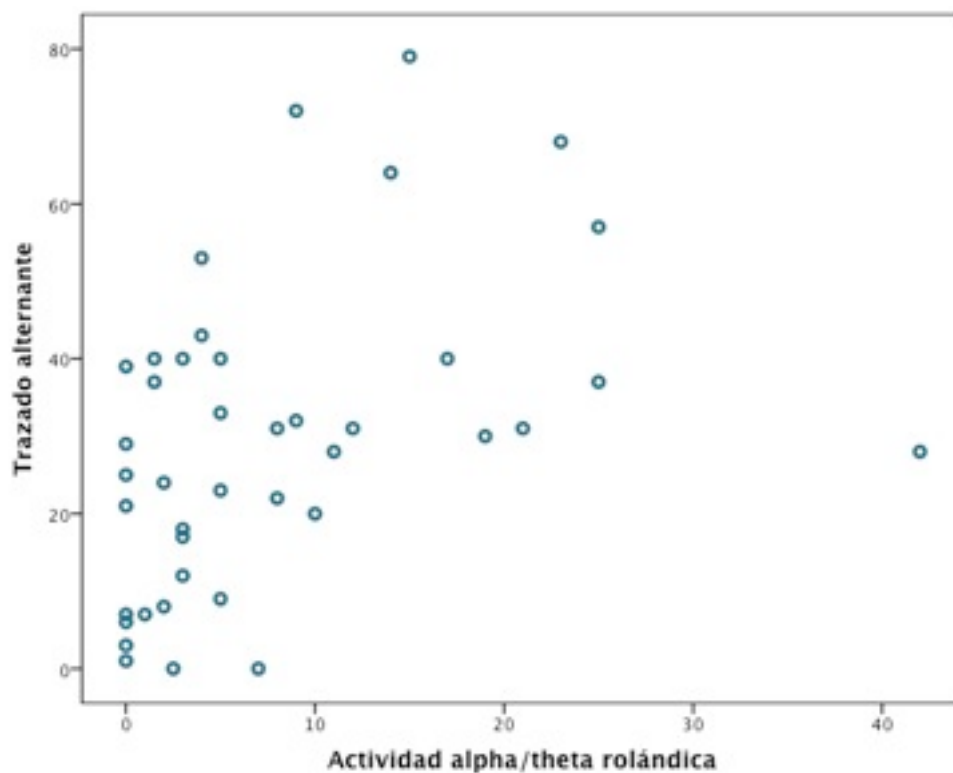


Figura 8.- Gráfica de dispersión de puntos entre el porcentaje de sueño profundo con trazado EEG de fondo alternante y el número de salvas de A/TRA por hora (Rho de Spearman=-0,491; p=0,001)

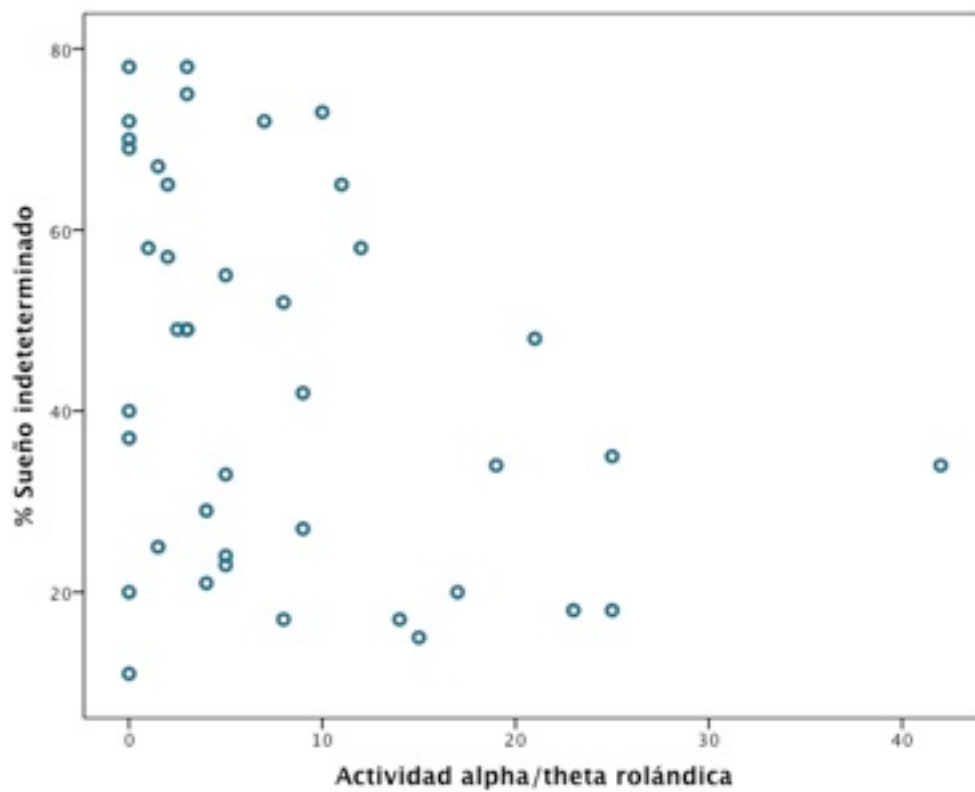


Figura 9.- Gráfica de dispersión de puntos entre el porcentaje de sueño indeterminado del total de sueño con el número de salvas de A/TRA por hora (Rho de Spearman= - 0,325; p=0,036)

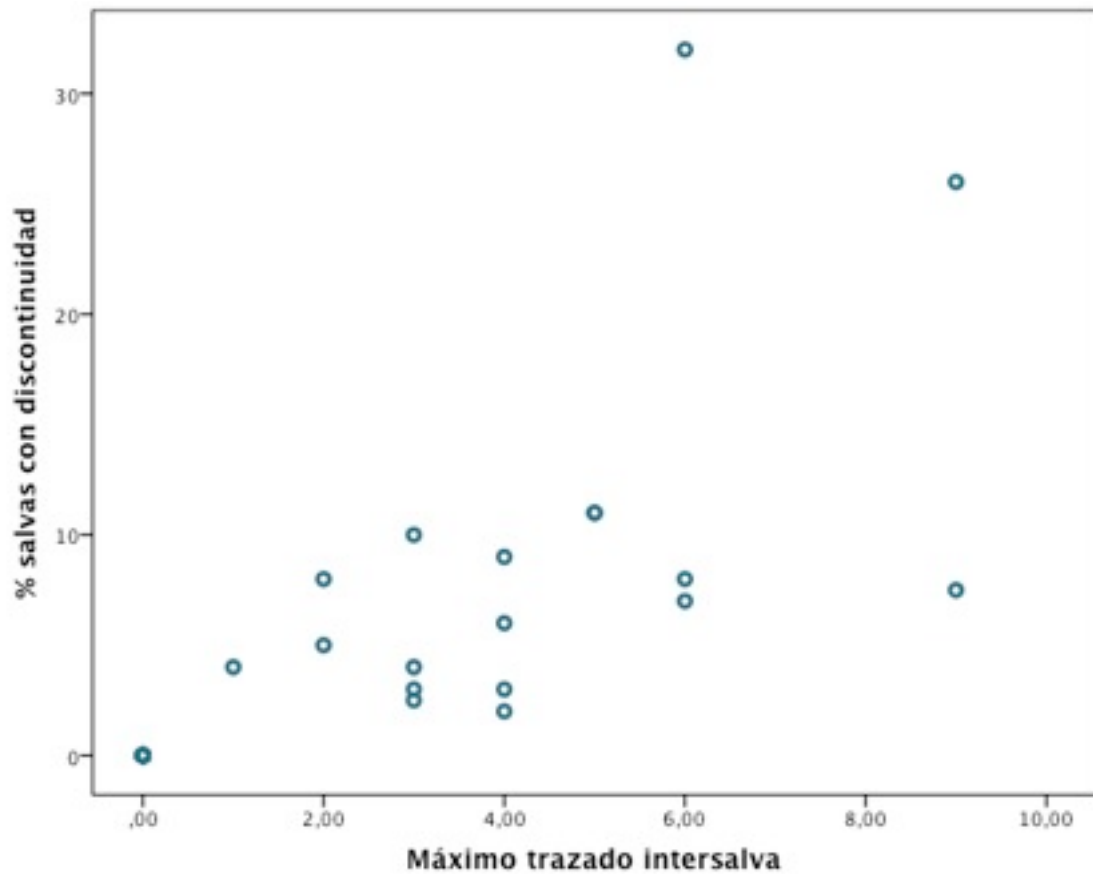


Figura 10.- Gráfica de dispersión de puntos entre el porcentaje de las salvas con discontinuidad con la máxima duración del intervalo intersalva (Rho de Spearman= 0,976; $p < 0,001$)

También se aplicó de forma independiente la correlación de Spearman entre las OAP por hora y otras variables EEG. Encontramos correlación positiva significativa con el porcentaje de sueño indeterminado ($\rho = 0.388$, $p = 0.019$), y se encontró correlación negativa significativa con trazado alternante ($\rho = -0.491$, $p < 0.001$), encoches frontales ($\rho = -0.466$, $p < 0.001$), y A/TRA ($\rho = -0.436$, $p < 0.004$). La expresión gráfica está expuesta en las *figuras 11, 12 y 13*.

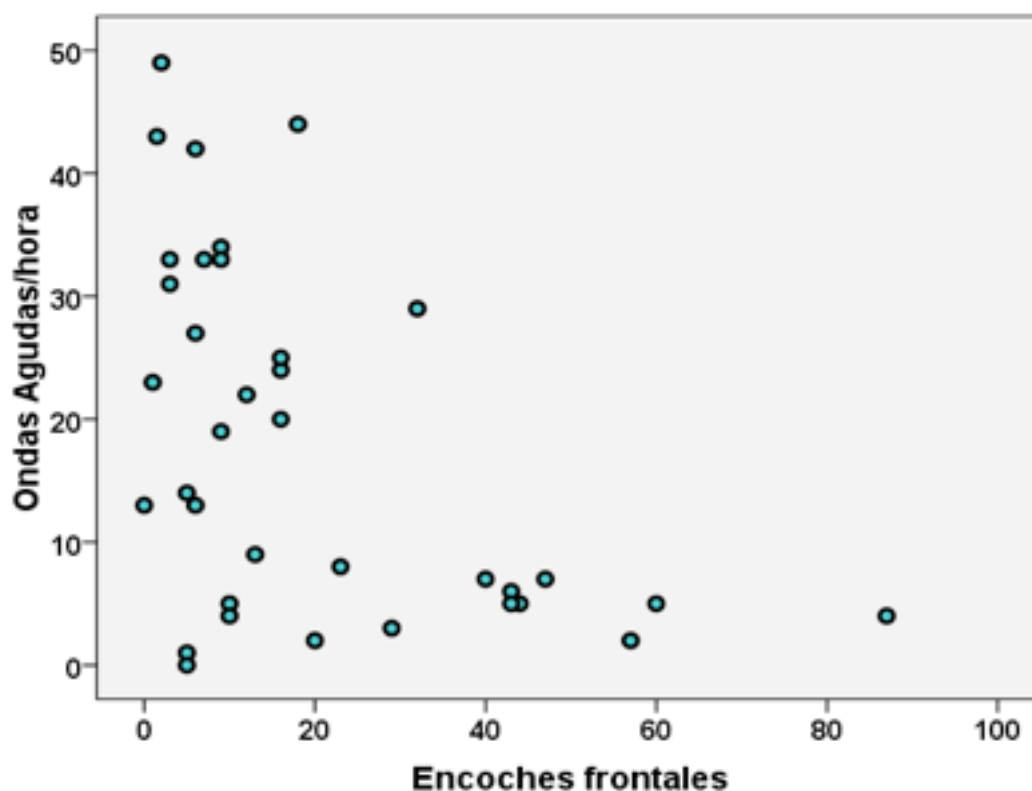


Figura 11.- Gráfica de dispersión de puntos entre número de encoches frontales por hora y ondas agudas pasajeras por hora (ρ de Spearman= $-0,466$; $p=0,004$)

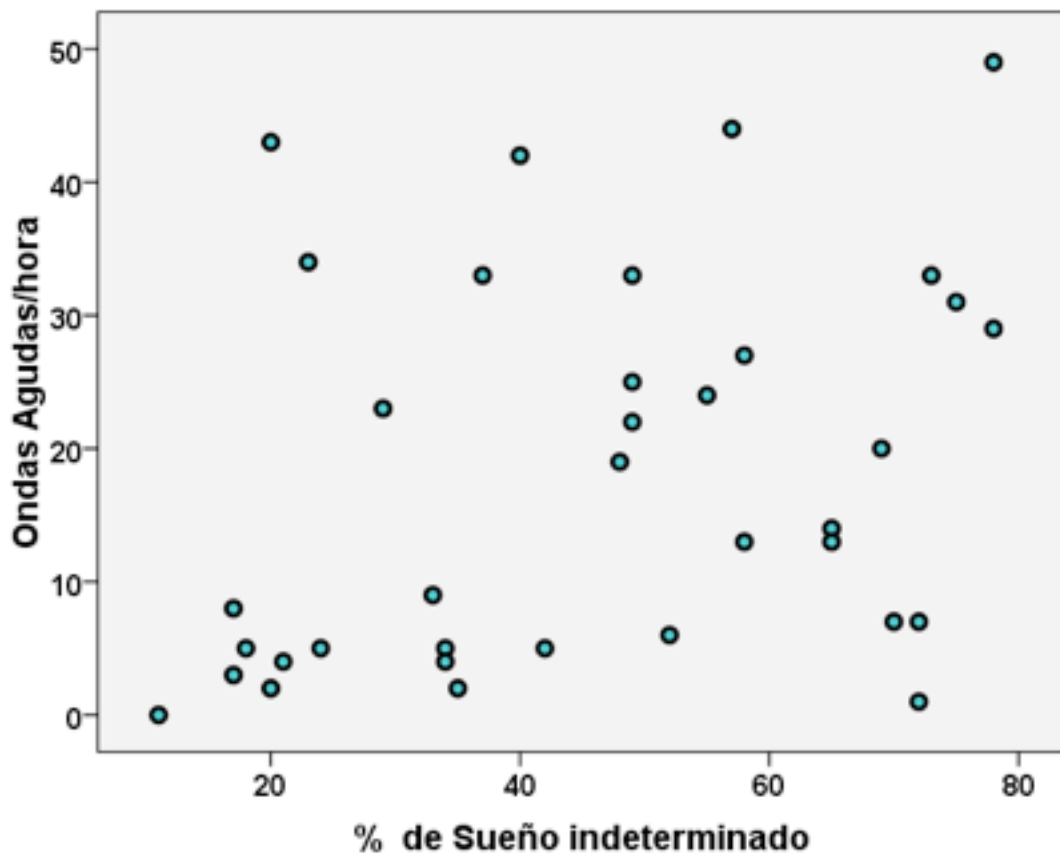


Figura 12.- Gráfica de dispersión de puntos entre % de sueño indeterminado del total del sueño número de ondas agudas pasajeras por hora (Rho de Spearman = 0,388; p = 0,019)

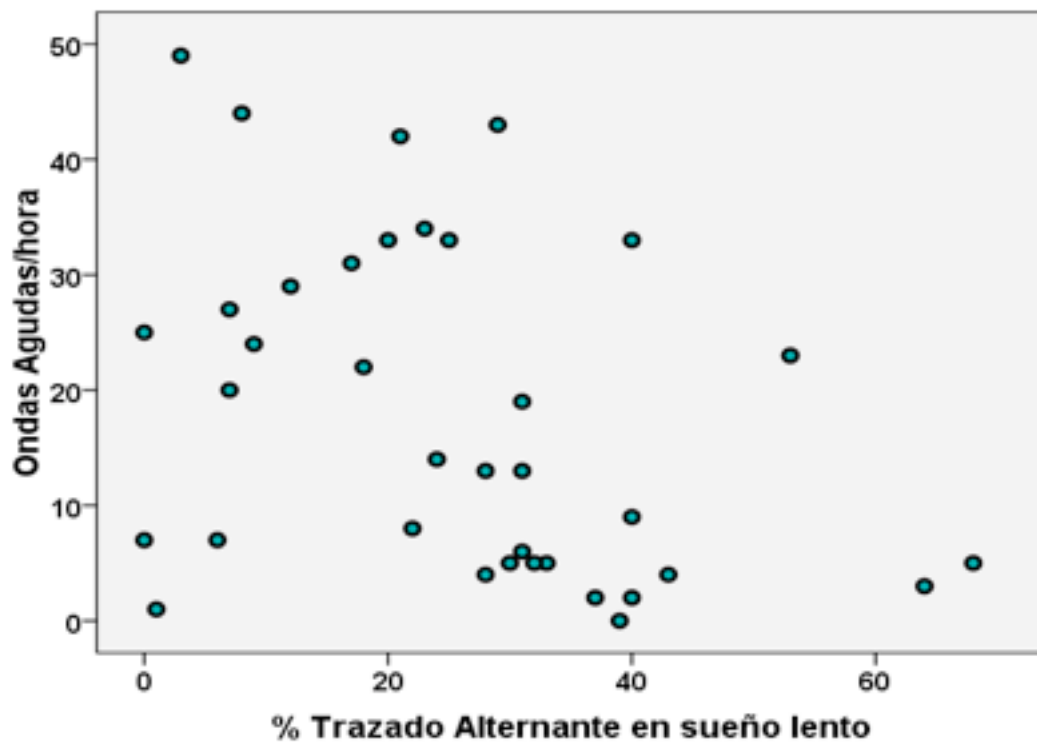


Figura 13.- Gráfica de dispersión de puntos entre porcentaje de trazado alternante en el total de sueño lento y número de ondas agudas pasajeras por hora (Rho de Spearman = -0,437; p = 0,008)

Si consideramos sólo los HMD, el IMC no tuvo relación significativa con ninguno de los datos EEG analizados. Sin embargo, la HbA1c mostró una correlación positiva significativa con un mayor porcentaje de cepillos delta en las salvas ($p = 0.004$, $p < 0.001$, y $p = 0.046$ en el primer, segundo y tercer trimestre, respectivamente) (figuras 14, 15, y 16). Usando como punto de corte un valor de HbA1c $\geq 6\%$ (12 madres diabéticas en el primer trimestre, 10 en el segundo y 9 en el tercero, respectivamente), encontramos un mayor porcentaje de salvas con cepillos delta en el grupo de madres con HbA1c $\geq 6\%$, sólo en el primer y segundo trimestre (14% frente 4%, en ambos casos, siendo altamente significativo, con $p = 0.005$ y $p = 0.007$, respectivamente) (figuras 17 y 18), pero no en el tercer trimestre.

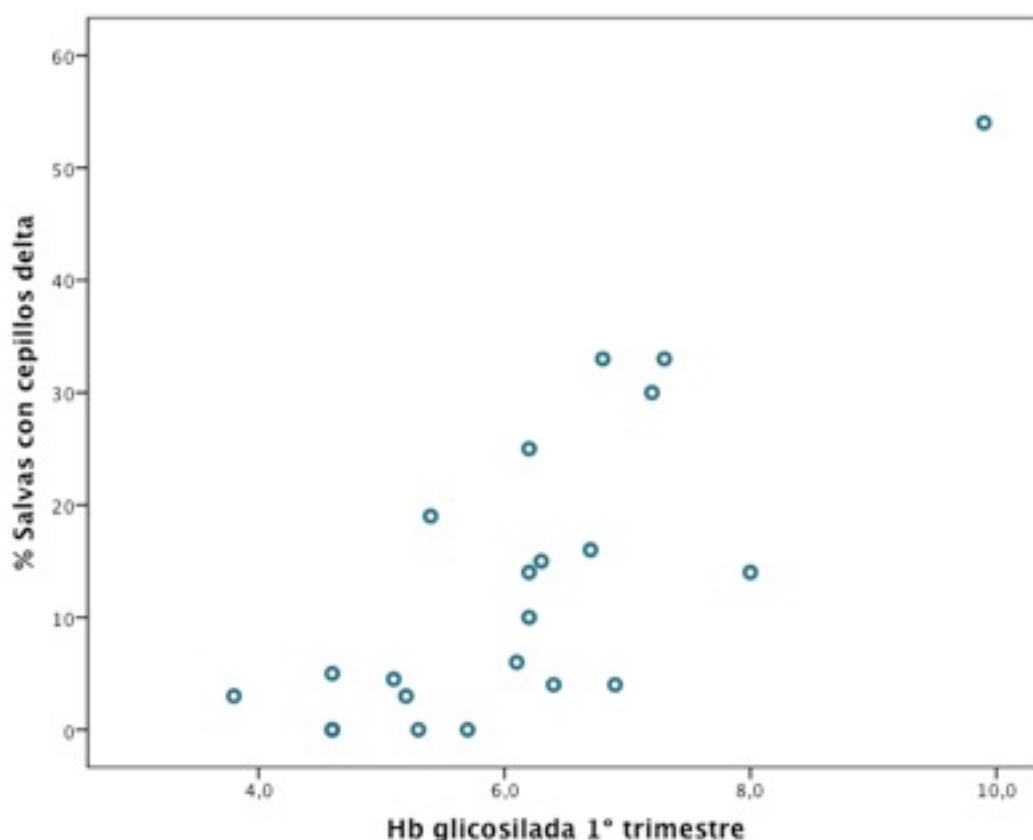


Figura 14.- Gráfica de dispersión de puntos entre los niveles de HbA1c en el primer trimestre de gestación y el porcentaje de salvas con cepillos delta (Rho de Spearman = 0,620; $p = 0,004$)

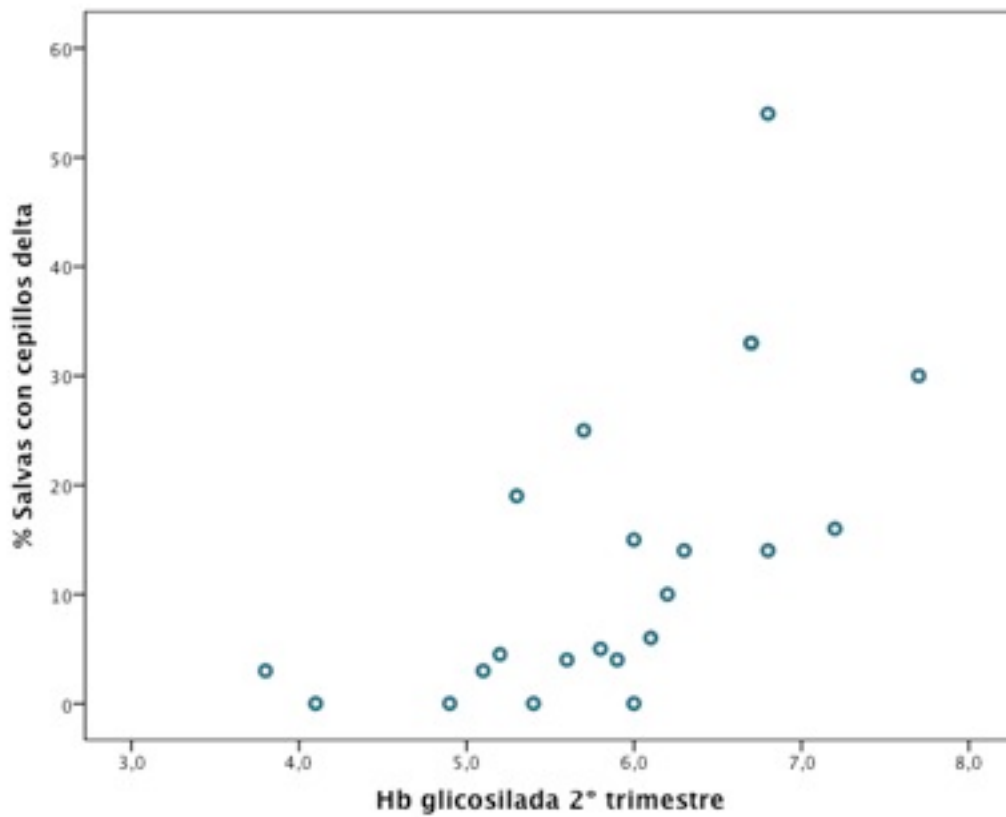


Figura 15.- Gráfica de dispersión de puntos entre los niveles de HbA1c en el segundo trimestre de gestación y el porcentaje de salvas con cepillos delta (Rho de Spearman = 0,678; p = 0,001)

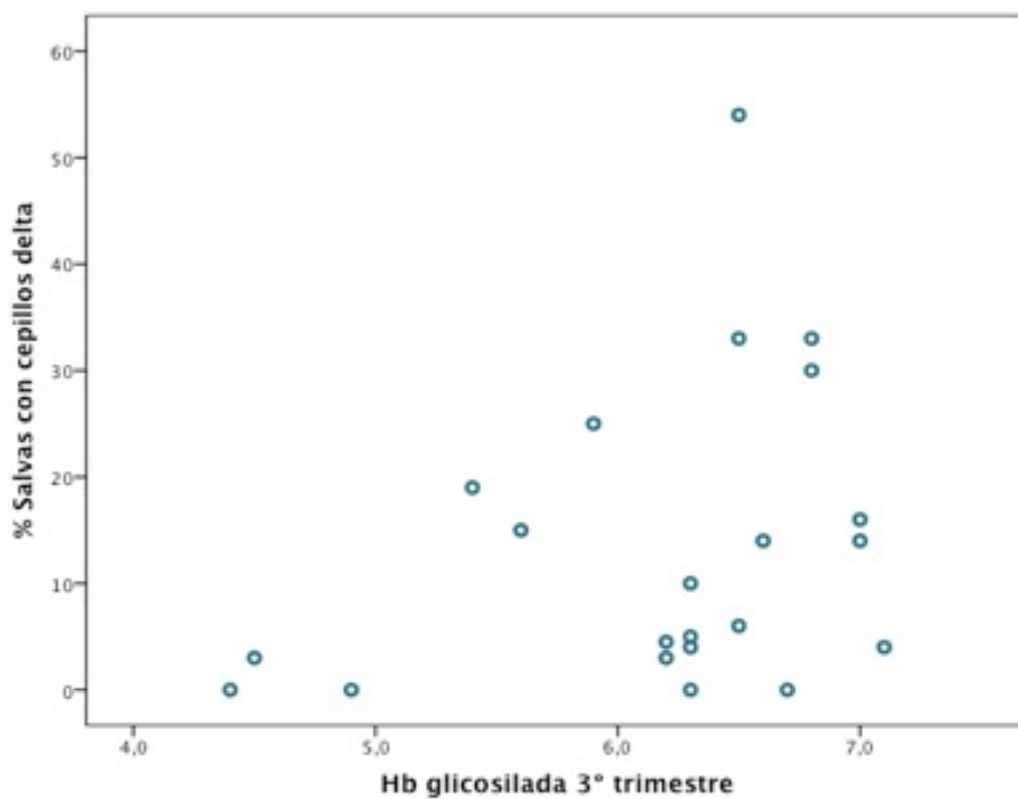


Figura 16.- Gráfica de dispersión de puntos entre los niveles de HbA1c en el tercer trimestre de gestación y el porcentaje de salvas con cepillos delta (Rho de Spearman = 0,440; p = 0,046)

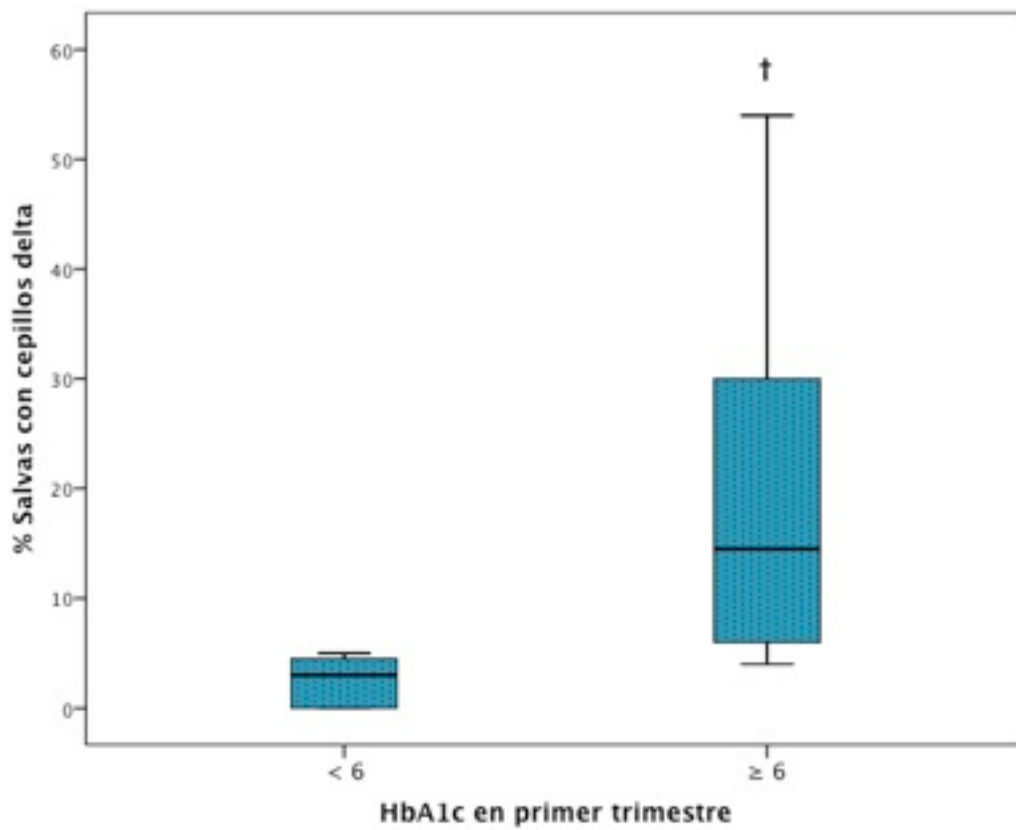


Figure 17.- Comparación de la proporción de cepillos delta en las salvas en el EEG de los HMD de acuerdo a los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) estén por encima o por debajo del 6% en el primer trimestre ($p = 0.005$).

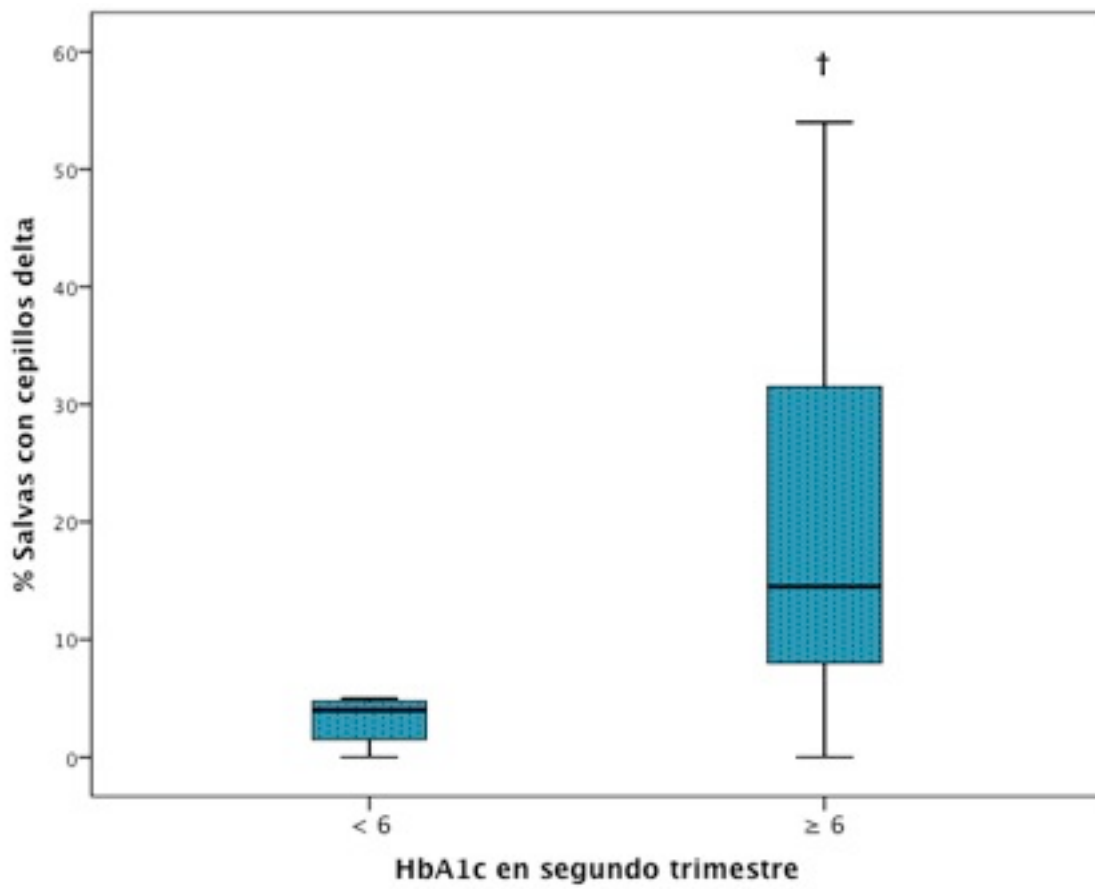


Figure 18.- Comparación de la proporción de cepillos delta en las salvas en el EEG de los HMD de acuerdo a los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) estén por encima o por debajo del 6% en el segundo trimestre del embarazo ($p = 0.007$).

DISCUSIÓN

En este trabajo encontramos que los RNs a término aparentemente sanos HMD, a pesar de haber tenido un "buen control gestacional" ($HbA1c < 7\%$)³⁵, presentaron mayor porcentaje de patrones EEG inmaduros, mayor número de ondas agudas pasajeras, un porcentaje mayor de sueño indeterminado y pocos patrones considerados normales a la EG de término (encoches frontales y A/TRA), en comparación con los controles sanos. Estas alteraciones EEG (patrones EEG dismaduros o desorganizados) se han descrito en niños prematuros a la EC de término y en RNs a término con otras condiciones patológicas o no. Las OAP excesivas y los patrones EEG dismaduros se han asociado con daño cerebral leve y déficits cognitivos en etapas posteriores³⁶. Los registros EEG se realizaron los primeros días de vida, y por tanto los hallazgos EEG deberían ser solo consecuencia de condiciones intrauterinas.

El EEG es una prueba de gran valor para estimar la gravedad del daño cerebral funcional durante la fase aguda de una lesión del sistema nervioso central (SNC), tanto en niños prematuros como a término. Además tiene un alto valor pronóstico en cuanto a la aparición posterior de secuelas cognitivas y del desarrollo motor^{17,19}. 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 también con mal pronóstico. Estas anomalías están caracterizadas por: 1) patrón EEG desorganizado y exceso de ondas agudas pasajeras, 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 posteriores²⁰.

En el presente trabajo, a excepción de asimetría y asincronía, los demás patrones EEG de inmadurez se presentaron más frecuentemente de forma significativa en los HMD que en el grupo de RNs sanos. Y además 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.²³ describieron RNs prematuros con síndrome de distrés respiratorio que presentaron patrones EEG dismaduros que resultaron transitorias, desapareciendo las anormalidades 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^{24,37}. De la misma manera, Sher describió alteraciones en los patrones de sueño y elementos de dismadurez EEG en neonatos con enfermedad crónica pulmonar³⁸, y en un grupo de RNs asintomáticos con exposición prenatal a drogas³⁹. Actualmente, también se ha descrito retraso madurativo en los registros EEG asociados con pronóstico neurológico desfavorable en RNs prematuros con malnutrición y extremo bajo peso²⁰ sin otra causa aparente aguda o crónica de daño cerebral.

Pero, además muchos niños prematuros sin un episodio agudo claro de daño cerebral y sin lesiones detectadas en la época perinatal por EEG ni por neuroimagen presentan posteriormente patrones EEG dismaduros o desorganizados. Estas anomalías EEG se han relacionado no sólo con daño hipóxico-isquémico, si no también con trastornos metabólicos o nutricionales e infecciones secundarias, complicaciones frecuentes de la vida extrauterina de estos neonatos vulnerables. Posteriormente, muchos de estos niños presentan resultados desfavorables con anomalías neurológicas presentes a los 12 meses de edad¹¹.

Los patrones EEG dismaduros se han descrito en prematuros con enfermedad pulmonar crónica a la EG correspondiente al término³⁷, en RNs asintomáticos con exposición prenatal a drogas³⁸, y en RNs prematuros con malnutrición extrema y bajo peso⁴⁰ sin otra causa aparente de daño cerebral agudo o crónico. Todos ellos tuvieron resultados neurológicos adversos.

Shulte y colaboradores^{25,26} estudiaron a 14 RNs HMD con EG entre 36 y 41 semanas. Encontraron significativamente más EEG inmaduros y menos patrones maduros en el trazado EEG de sueño en los HMD. También observaron que el trazado alternante del sueño tranquilo contenía más puntas con marcada atenuación de la actividad entre las salvas y más ondas lentas con actividad rápida sobreañadida, de forma similar a patrones inmaduros. Sin embargo ellos sólo realizaron análisis visual EEG global para estimar la EG, y no definieron bien los parámetros de madurez en función de la EG ni los parámetros EEG específicos.

Nuestros resultados muestran que los neonatos HMD tienen mayor porcentaje de sueño indeterminado y menor de sueño tranquilo en relación a los recién nacidos sanos. Si bien no existen trabajos previos con EEG en neonatos HMD, si se han documentado diferencias en los estados de sueño entre RNs prematuros y a término a la misma edad postconcepcional que indican alteraciones en su desarrollo neurofisiológico^{10,21}. 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 coinciden también con alteraciones en la actividad de fondo EEG en el mismo grupo de RNs. Por tanto creemos que las alteraciones de los patrones de sueño pueden ser algo más que resultado de la adaptación a condiciones intrauterinas desfavorables, sugiriendo que pudiesen ser incluso signos de anomalías de la función cerebral.

Nosotros analizamos los patrones EEG considerados normales para la EG de término, tales como los encoches frontales y la A/TRA, siendo el número de ambos patrones significativamente más alto ($p < 0.001$) en neonatos sanos que en HMD. Los encoches frontales emergen a las 35-36 semanas de EG, descendiendo en frecuencia a partir de la tercera a quinta semana tras la edad de término, y desaparecen después de la octava semana de vida en RNs a término⁴¹. La A/TRA se ha estudiado poco desde el trabajo de Monod y cols⁴². Hayakawa y cols⁴³, encontraron salvadas de actividad theta/alpha en Fz en el 50% de neonatos a término sanos frente a sólo el 4% de los RNs a término con pronóstico neurológico desfavorable. Por tanto sugerimos que el descenso en estos dos elementos EEG son signos de maduración electrofisiológica cerebrecortical retrasada en HMD.

También observamos un mayor número de ondas agudas en HMD. Las ondas agudas frontales, occipitales y rolándicas se han descrito como signo de lesión isquémica aguda o subaguda en RNs prematuros, mostrando una alta sensibilidad y especificidad entre el 4 y 30 día de vida después de lesión aguda grave y extensa de la sustancia blanca cerebral. La sensibilidad y especificidad disminuye para lesiones menos graves. Tras un mes de la lesión aguda, estos elementos disminuyen hasta desaparecer^{14,44}. Las ondas agudas temporales positivas también se incrementan significativamente con lesiones cerebrales graves, siendo prominentes en la segunda semana de vida, descendiendo a la 4ª, pero persistiendo en número significativo ($> 10/h$) a la edad de término en neonatos de 31-32 semanas de EG con lesión cerebral grave¹⁵. Encontramos a la edad de término en nuestros HMD un número excesivo de

OAP temporales y rolándicas (>5/h) sugiriendo más una lesión cerebral persistente que una lesión aguda o subaguda previa. El incremento en el número de OAP en nuestros HMD se correlacionó positivamente con patrones EEG inmaduros, y negativamente con patrones EEG típicos de niños a término sanos. En RNs prematuros el número excesivo de OAP se han asociado con otros patrones EEG dismaduros o desorganizados, conllevando a un mal pronóstico^{15,16,43}. Lo mismo podría decirse de la mayoría de nuestros niños a término HMD, pudiendo por tanto presentar trastornos del neurodesarrollo que ya se han descrito en prescolares y niños a la edad escolar nacidos de madres con diabetes durante el embarazo. En general, los HMD deberían recibir vigilancia cuidadosa ya que podrían necesitar atención especializada.

Se eligió el punto de corte de 6% de HbA1c por considerarse el límite superior del rango de normalidad³⁵. La HbA1c mostró una correlación positiva altamente significativa con un porcentaje mayor de cepillos delta en las salvas. Además, cuando la HbA1c fue < 6% en el primer y segundo trimestre del embarazo, el porcentaje de cepillos delta en las salvas fue significativamente inferior a aquellos HMD cuyas madres presentaron niveles de HbA1c \geq 6%. Como hemos dicho previamente, el control de la HbA1c no es suficiente para asegurar la oxigenación y un estado metabólico normal⁵, pero este trabajo sugiere que los niveles de HbA1c deberían mantenerse < 6%, al menos hasta que se dispongan de mejores métodos de monitorización del estado metabólico materno.

Las limitaciones del presente trabajo incluyen: 1) el tamaño pequeño de la muestra, a pesar de haber obtenido resultados claramente significativos; 2) el IMC fue más alto en las madres diabéticas al comienzo de la gestación. Sin embargo a diferencia de la HbA1c, el IMC no se relacionó con ningún parámetro EEG y por tanto no tuvo ninguna influencia sobre los resultados; y 3) hubo un mayor peso al nacimiento en los HMD, que sin embargo no causó ninguna complicación en el parto.

En conclusión, los RNs a término HMD mostraron patrones EEG de retraso madurativo, tuvieron un mayor porcentaje de sueño indeterminado dentro del total de trazado de sueño y un aumento del número de OAP en comparación con los RNs a término de madres no diabéticas. Estos hallazgos vídeo-EEG debería ser signo de desarrollo anormal de la función cerebral (inmadurez y/o lesión cerebral), y su presencia se redujo en aquellos casos en los que la HbA1c se mantuvo en niveles <6%. Los patrones alterados en el EEG de los HMD pueden atribuirse a la diabetes materna y al medio ambiente metabólico intrauterino anómalo en el que se desarrolla el feto.

CONCLUSIONES

- 1.- En el análisis visual del EEG de los recién nacidos a término HMD observamos un mayor porcentaje de sueño indeterminado en el sueño total que en los RN controles y un mayor número de ondas agudas pasajeras.
- 2.- Estos hallazgos son indicativos de un desarrollo anormal de la función cerebral (inmadurez y/o lesión cerebral) en estos niños.
- 3.- Los niveles de hemoglobina glicosilada materna se correlacionaron positivamente con una mayor incidencia de cepillos delta en las salvas en el EEG.
- 4.- En los casos en los que los niveles de HbA1c fueron inferiores al 6% los patrones EEGs sugestivos de retraso madurativo disminuyeron significativamente.
- 5.- Las alteraciones EEG observadas en el HMD están en relación con el ambiente intrauterino desfavorable condicionado por la diabetes materna.

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 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.
- ³ Ginette Dionne, Michel Boivin, Jean R. Séguin, Daniel Pérusse, Richard E. Tremblay. Gestational Diabetes Hinders Language Development in offspring. *Pediatrics* 2008; 122; e1073-e1079.
- ⁴ Brinciotti M, Napoli A, Mittica A, Bitterman O, Matricardi M. Cortical Evoked Potentials in Children of Diabetic Mothers. *Exp Diabetes Res* 2011.
- ⁵ 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.
- ⁶ 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.
- ⁷ 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.
- ⁸ 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.
- ⁹ 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.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ 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.
- ¹² 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
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ Gonzalez-Gonzalez NL, Medina V, Padron E, et al. Fetal and Neonatal Habituation in Infants of Diabetic Mothers. *J Pediatr* 2009; 154: 492-497.
- ¹⁹ 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.

- ²⁰ 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.
- ²¹ 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
- ²² 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.
- ²³ Holmes DL, Logan WJ, Kirkpatrick BV, Meyer EC. Central nervous system maturation in the stressed premature. *Ann Neurol* 1979; 6: 518-22.
- ²⁴ 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.
- ²⁵ Schulte FJ, Michaelis R, Nolte R, et al. Brain and behavioural maturation in newborns infants of diabetic mothers. Part I: Nerve conduction and EEG patterns. *Neupädiatrie* 1969; 1: 24-35
- ²⁶ Schulte FJ, Lasson U, Parl U, et al. Brain and behavioural maturation in newborns infants of diabetic mothers. Part II: Sleep cycles. *Neupädiatrie* 1969; 1:36-43.
- ²⁷ Martínez-Frías ML, Bermejo E, Paisan L, Blanco M, Felix V, Egues J. Children with limb reductions in a population of 25,193 malformed newborns: the recognized causes. ECEMC. The Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations. *An Esp Pediatr* 1998; 48:49-53.
- ²⁸ Gunton J, McElduff A, Sulway M. Outcome of pregnancies complicated by pregestational diabetes mellitus. *Aus NZ Obstet Gynaecol* 2000: 40:38-43.
- ²⁹ 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.
- ³⁰ André M, Lamblin M-D, d’Allest AM, et al. Electroencephalography in premature and fullterm infants. Developmental features and glossary. *Clin Neurophysiol* 2010; 40: 59-124.
- ³¹ 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.
- ³² Castro Conde JR, Doménech Martínez ED, González Campo CG, et al. Positive temporal sharp waves in preterm infants with and without brain ultrasound lesions. *Clin Neurophysiol*. 2004; 115: 2479-88.
- ³³ Cukier F, Andre M, Monod N, et al. Apport de l’EEG au diagnostic des hémorragies intraventriculaires du prématuré. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1972; 2: 318-322.
- ³⁴ Okumura A, Hayakawa F, Kato T, et al.. Abnormal sharp transients on electroencephalograms in preterm infants with periventricular leukomalacia. *J Pediatr*. 2003; 143: 26-30.
- ³⁵ Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Pregnancy complicated by diabetes: what is the best level of HbA1c for conception?. *Acta Diabetol* 2010; 47:187–192.
- ³⁶ Okumura A, Hayakawa F, Kato T, et al. Developmental outcome and types of chronic-stage EEG abnormalities in preterm infants. *Dev Med Chil Neurol* 2002; 44: 729-34.
- ³⁷ Hahn JS, Tharp BR. The dysmature EEG pattern in infants with bronchopulmonary dysplasia and its prognostic implications. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990; 76: 106-113.
- ³⁸ Scher MS, Richardson GA, Coble PA, et al. The effects of prenatal alcohol and marijuana exposure: disturbances in neonatal sleep cycling and arousal. *Pediatr Res* 1988; 24: 101-105.
- ³⁹ 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.
- ⁴⁰ Farrell T, Neale L, Cundy T. Congenital anomalies in the offspring of women with type 1, type 2 and gestational diabetes. *Diabet Med* 2002; 19:322-6.
- ⁴¹ Ellingson RJ, Peters JF. Development of EEG and daytime sleep patterns in normal full-term infant during the first 3 months of life: longitudinal observations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980; 49: 112-124.

- ⁴² Monod N, Pajot N, Guidasci S. The neonatal EEG: statistical studies and prognostic value in fullterm and preterm babies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972; 32: 529-544.
- ⁴³ Hayakawa F, Watanabe K, Hakamada S, et al. Fz theta/alpha bursts: a transient EEG pattern in healthy newborns. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1987; 67: 27-31.
- ⁴⁴ Kidokoro H, Okumura A, Hayakawa F, et al. Chronologic changes in neonatal EEG findings in periventricular leukomalacia. *Pediatrics* 2009; 124: e468-e675.